
Deutsches Herzzentrum Berlin
Abteilung für Angeborene Herzfehler
Direktor: Prof. Dr.med. P.E. Lange

HABILITATIONSSCHRIFT

Postoperative pulmonalen Hypertension nach Korrektur angeborener Herzfehler: Behandlung, Pathophysiologie, und vaskulo-bronchiale Interaktionen

zur Erlangung der Venia Legendi
für das Fach Pädiatrie

Vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität Berlin

von

Ingram Schulze-Neick,
geb. 17.Oktober 1960 in Bonn

Präsident: Prof. Dr. Jürgen Mlynek
Dekan: Prof. Dr. med. J.W. Dudenhausen

eingereicht: 4. Dezember 2001
Datum der Habilitation: 2. Juli 2002

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. D. Schranz
2. PD Dr. med. R. Ewert
3. Prof. Dr. med. M. Obladen

INHALTSVERZEICHNIS

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| VORWORT | 6 |
| 1. EINLEITUNG | 8 |
| 1.1. Häufigkeit angeborener Herzfehler mit pulmonaler Hypertension | 8 |
| 1.2. Definition und Formen der pulmonalen Hypertension (PHT)..... | 8 |
| 1.3. Pathophysiologie der PHT durch Shuntvitien..... | 9 |
| 1.3.1. Vitien mit Volumenbelastung | 12 |
| 1.3.2. Vitien mit Volumen- und Druckbelastung | 12 |
| 1.3.3. Vitien mit einer Erhöhung des Lungenvenendruckes | 13 |
| 1.4. Spontanverlauf und Entwicklung des Eisenmenger-Syndromes | 13 |
| 1.5. Bedeutung der PHT für die geplante operative Versorgung | 14 |
| 1.6. Präoperative Evaluation der PHT..... | 15 |
| 1.6.1. Rolle der Lungenbiopsien. | 15 |
| 1.6.2. Rolle von pharmakologischen Testungen | 16 |
| 1.7. Genese der postoperativen PHT | 19 |
| 1.7.1. Präoperative pulmonale endotheliale Dysfunktion (PED) | 19 |
| 1.7.2. Einfluß von Herzlungenmaschine (HLM) und Endothelinen..... | 21 |
| 1.8. Klinische Bedeutung der postoperativen PHT | 23 |
| 1.8.1. Rechtsventrikuläre Belastung..... | 23 |
| 1.8.2. Pulmonalhypertensive Krise | 23 |
| 1.8.3. Problematik bisheriger Behandlungsstrategien | 25 |
| 1.8.4. Lösungsansatz | 27 |
| 2. AUFGABENSTELLUNG | 31 |
| 3. BEARBEITETE BEREICHE DER POSTOPERATIVEN PHT | 32 |
| 3.1. Behandlung der postoperativen PHT: Applikation und Wirkung von pulmonalselektiven Vasodilatoren mit besonderer Berücksichtigung der postoperativen rechtsventrikulären Funktion. | 32 |
| 3.1.1. Aufgabenstellung | 32 |
| 3.1.2. Methodik. | 32 |
| 3.2. Analyse der Biologie der postoperativen PHT: Versagen der vasodilatatorischen Funktion des pulmonalen Endothels und plasmatische vasokonstriktive Faktoren | 35 |
| 3.2.1. Aufgabenstellung | 35 |
| 3.2.2. Methodik | 35 |

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 3.3. Exazerbation der PHT in pulmonalhypertensive Krise: hämodynamischer Mechanismus und vaskulo-bronchiale Interaktion..... | 38 |
| 3.3.1. Aufgabenstellung | 38 |
| 3.3.2. Methodik | 39 |
| 4. VERÖFFENTLICHTE ARBEITEN..... | 42 |
| 4.1. Inhalative pulmonalselektive Vasodilatoren | 42 |
| 4.1.1. Schulze-Neick I., Uhlemann F., Nürnberg J., Bültmann M., Haas N., Dähnert I., Alexi-Meskishvili V., Opitz C., Pappert D., Rossaint R., Kleber F., Hetzer R., Lange P.E. : Aerosolisiertes Prostacyclin zur präoperativen Evaluation und postkardiochirurgischen Behandlung von Patienten mit pulmonaler Hypertension. Z Kardiol 86: 71-80, 1997. | 42 |
| 4.1.2. Schulze-Neick I., Bültmann M., Werner H., Gamillscheg A., Vogel M., Rossaint R., Hetzer R., Lange P.E. : Right ventricular function in patients treated with inhaled nitric oxide after cardiac surgery. Am J Cardiol 80: 360-363, 1997..... | 42 |
| 4.2. Biologie des erhöhten Lungengefäßwiderstandes | 42 |
| 4.2.1. Schulze-Neick I, Daniel J Penny, MD; Michael L Rigby, MD; Cliff Morgan,MD; Andrea Kelleher, MD; Peter Collins, MD; Jia Li; Andrew Bush, MD; Elliot A Shinebourne, MD; and Andrew N Redington, MD L-arginine and substance P reverse the pulmonary endothelial dysfunction caused by congenital heart surgery. Circulation. 1999 Aug 17;100 (7):749-55..... | 42 |
| 4.2.2. Schulze-Neick I; Li J; Penny DP; and Redington AN. Pulmonary vascular resistance after cardiopulmonary bypass in infants: Impact on postoperative recovery. J Thorac Cardiovasc Surg. 2001; 121:1033-9 | 42 |
| 4.2.3. Schulze-Neick I; Li J; Reader JA; Shekerdemian LS; Redington AN; Penny DP. The endothelin antagonist BQ123 reduces pulmonary vascular resistance in infants after congenital heart surgery. J Thorac Cardiovasc Surg. 2002; 124: 435-41..... | 42 |
| 4.3. Vaskulo-bronchiale Interaktionen der pulmonalhypertensiven Krise..... | 42 |
| 4.3.1. Schulze-Neick, H. Werner, D. J. Penny, V.Alexi-Meskishvili, and P. E. Lange. Acute ventilatory restriction in children after weaning of inhaled nitric oxide: relation to rebound pulmonary hypertension. Intensive Care Medicine 25:76-80, 1999..... | 42 |
| 4.3.2. Schulze-Neick I, Daniel J Penny, Michael L Rigby, Andrea Kellegher, and Andrew N Redington. Pulmonary vascular-bronchial interactions: Impact of variations in pulmonary blood flow on lung mechanics. Heart. 2000 Sep;84 (3):284-9 | 42 |
| 5. DISKUSSION | 43 |
| 5.1. Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse..... | 43 |
| 5.2. Diskussion der Ergebnisse und Ausblick | 44 |
| 5.2.1. Applikation und Monitoring von pulmonalselektiven Vasodilatoren | 44 |
| 5.2.2. Biologie der PHT: die pulmonale endotheliale Dysfunktion | 47 |
| 5.2.3. Lungenmechanischer Aspekt der postoperativen PHT | 49 |
| 6. LITERATUR | 54 |
| 7. DANKSAGUNG..... | 66 |

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Abb. 1 Elektronenmikroskopie des Lungengefäßendothels..... | 9 |
| Abb. 2 Imbalance der pulmonal endothelialen Faktoren | 10 |
| Abb. 3 Histologie der Lungengefäßveränderungen bei Shuntvitien | 11 |
| Abb. 4 Pulmonale endotheliale Dysfunktion <i>in vitro</i> | 19 |
| Abb. 5 Postoperative pulmonale endotheliale Dysfunktion <i>in vivo</i> | 20 |
| Abb. 6 Plasmaendotheline vor und nach Herzoperation..... | 22 |
| Abb. 7 Hämodynamik der postoperativen pulmonalhypertensiven Krise | 24 |
| Abb. 8 Wirkung von pH und pCO ₂ auf den Lungengefäßwiderstand | 26 |
| Abb. 9 Dosis-Wirkungskurven von inhalativem NO | 28 |
| Abb. 10 Elektronenmikroskopie des Lungenalveolus und seiner Kapillaren ... | 29 |
| Abb. 11 Gabe von inhalativem NO am beatmeten Patienten..... | 33 |
| Abb. 12 Vernebelung von aerosolisiertem PGI ₂ am beatmeten Patienten..... | 34 |
| Abb. 13 Echokardiographische Messung der rechtsventrikulären Funktion | 34 |
| Abb. 14 Das AMIS 2000 Massenspektrometer..... | 36 |
| Abb. 15 Standardformeln zur Berechnung des Lungengefäßwiderstandes | 37 |
| Abb. 16 Anaemometer und Drucksensor zur Messung der Lungenmechanik.. | 39 |
| Abb. 17 Methodik der kontinuierlich gemessenen Lungenmechanik..... | 41 |
| Abb. 18 Effekt von inhalativem NO in der pulmonalhypertensive Krise..... | 46 |
| Abb. 19 Interventionell variiertes pulmonaler Blutfluß und Lungenmechanik | 50 |

VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN

| | |
|------------------|------------------------------------------|
| AHF | angeborener Herzfehler |
| ARDS | akutes respiratorisches Dystress-Syndrom |
| ATP | Adenosintriphosphat |
| cGMP | zyklisches Guanosinmonosphosphat |
| ECMO | extracorporal membrane oxygenation |
| ET | Endothelin |
| HLM | Herzlungenmaschine |
| HZV | Herzzeitvolumen |
| LVAD | linksventrikulärer Assist-Device |
| Mismatch | Mißverhältnis, Störung |
| NO | nitric oxide, Stickmonoxyd |
| PED | pulmonale endotheliale Dysfunktion |
| PGI ₂ | Prostacyclin |
| PHT | pulmonale Hypertension |
| PHTK | pulmonalhypertensive Krise |
| PNEC | polymorphic neuroendocrine cells |
| PVR | Lungengefäßwiderstand |
| PVR | pulmonary vascular resistance |
| Qp, Qs | pulmonaler, systemischer Blutfluß |
| Rp/Rs | pulmonaler, systemischer Gefäßwiderstand |
| TNF α | Tumor Necrosis Factor alpha |
| V/Q | Ventilations/Perfusions-Verhältnis |

VORWORT

Die postoperative pulmonale Hypertension (PHT) bei Kindern nach chirurgischer Korrektur eines angeborenen Herzfehlers ist mit einer erhöhten postoperativen Morbidität und Mortalität assoziiert. Sie kann in lebensbedrohliche pulmonalhypertensive Krisen exazerbieren. Die hier vorgestellten Arbeiten haben systematisch die zugrundeliegende Pathophysiologie sowie mögliche Behandlungsformen der postoperativen PHT genauer untersucht.

Alle Untersuchungen wurden im Rahmen der klinischen Routine an sedierten und zumeist intubierten und mechanisch beatmeten Kindern mit angeborenen Herzfehlern durchgeführt, sowohl präoperativ im Herzkatheterlabor, als auch postoperativ auf der Intensivstation.

1. Es wurde eine Methodik der Applikation von inhalierten bzw. aerosolisierten Vasodilatoren bei spontan atmenden (Herzkatheterlabor) und maschinell beatmeten (Herzkatheterlabor und Intensivstation) Patienten etabliert. Mit der Gabe von inhalativem Stickmonoxyd (NO) oder aerosolisiertem Prostacyclin (PGI₂) ist eine prä- und postoperative Senkung des Lungengefäßwiderstandes möglich (1). Die Effektivität dieser Therapie zeigt sich in einer Verbesserung der postoperativen rechtsventrikulären Funktion und des Herzminutenvolumens (2)
2. Zur Messung der pulmonalen Wirkung der Vasodilatoren wurde die respiratorische Massenspektrometrie als eine der Methoden gewählt, welche bei beatmeten postoperativen Kindern kontinuierlich, non-invasiv und on-line die Messung des Lungengefäßwiderstandes erlaubt. Eine genauere Analyse der pulmonalen Endothelfunktion zeigte, daß die durch Operationen mit Herzlungenmaschine erzeugte pulmonale Endothelfunktionsstörung i.A. reversibel ist, da eine Substratsupplementation und adäquate Stimulation des

L-Arginin-NO-Stoffwechselweges zu einer ausreichenden endogenen NO-Produktion führt (3). Bei Patienten, bei denen eine Erholung der Funktion des L-Arginin-NO-Stoffwechselweges nicht erreichbar ist, ist ein häufigeres Auftreten von PHTK und eine längere Beatmungsdauer zu beobachten (4). Die Blockade des Vasokonstriktors Endothelin führte zu einer Senkung des Lungengefäßwiderstandes, was der Wirkung von inhalativem NO überlegen war (5).

3. Zur Messung der Interaktion von pulmonalem Blutfluß und pulmonalarteriellen Blutdruck auf die mechanische Lungenfunktion wurde eine Methodik erarbeitet, welche beim beatmeten Patienten die kontinuierliche Registrierung der dynamischen Parameter der Lungenmechanik und Berechnung mittels multipler linearer Regression erlaubt. Es wurden klinische Modelle des akuten Pulmonalwiderstandsanstiegs, nämlich die Rebound-PHT nach Beendigung einer NO-Inhalationstherapie (6) und die Veränderungen des pulmonalen Blutflusses bei interventionellem Vorhofseptumverschluß und Pulmonalklappendilatation (7), untersucht. Die beobachteten vaskulo-bronchialen Interaktionen sind im präoperativen Patienten subklinisch, können aber in Gegenwart der postoperativ alterierten pulmonalen Vasoregulation eine signifikante Verstärkung erfahren.

Die in dieser Habilitationsschrift geschilderten Arbeiten haben die Anwendung von inhalatorischem NO und aerosolisiertem PGI₂ zur Diagnostik und Therapie der prä- und postoperativen PHT bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern konkret entwickelt und dargestellt. Die Bedeutung von pulmonalem endothelialen Versagen, zirkulierenden plasmatischen Endothelinen und vaskulo-bronchialen Interaktionen für Ausprägung der postoperativen PHT und den klinischen Verlauf des Patienten wurden hier erstmals dargestellt. Insgesamt werden hierdurch neue Therapieansätze aufgezeigt, welche bereits im Einsatz sind (8) oder in naher Zukunft umgesetzt werden (9).

1. EINLEITUNG

1.1. Häufigkeit angeborener Herzfehler mit pulmonaler Hypertension

Angeborene Herzfehler (AHF) kommen bei 5-8 von 1000 Neugeborenen vor (10, 11). Säuglinge, die an einer angeborenen Mißbildung sterben, haben zu ca. 25% einen AHF (12). Abhängig von der klinischen Symptomatik werden einige AHF jedoch erst im späteren Kindesalter oder Erwachsenenalter diagnostiziert. Hierzu gehören die Shuntvitien, welche durch einen abnormen Blutzufuß zum Pulmonalkreislauf durch extrakardiale Gefäße oder intrakardiale Defekte definiert sind.

Shuntvitien umfassen 50-60 % der im ersten Lebensjahr diagnostizierten AHF (11). In Abhängigkeit ihrer genauen anatomischen Lokalisation führen sie zu einer Volumenbelastung (Lungenvenenfehlmündung, Defekte des atrialen Septums) und Druckbelastung des arteriellen Lungenkreislaufes (interventrikuläre Defekte und arterielle Verbindungen) oder pulmonalvenösen Stauungsbelastung (Cor triatriatum, Pulmonalvenenstenose, Mitralkstenose, reduzierte bzw. restriktive linksventrikuläre Herzfunktion).

1.2. Definition und Formen der pulmonalen Hypertension (PHT)

Als PHT wird eine Druckerhöhung im pulmonalarteriellen Gefäßsystem verstanden, welche i.A. mehr als 20 mmHg Mitteldruck beträgt (13). Die Ursachen können im Lungengefäßsystem selbst liegen, sowie vor oder nach diesem.

- a) Bei serieller Zirkulation ohne Kommunikation zwischen systemarteriellen und pulmonalarteriellen Gefäßsystem auf kardialer oder extrakardialer Ebene (wie z.B. bei primärer PHT oder chronischer PHT nach Korrektur des Herzfehlers) wird diese Druckerhöhung durch eine reversible oder fixierte Widerstandserhöhung, d.h. Vasokonstriktion im Lungengefäßsystem verursacht.

- b) Bei unoperierten (oder palliierten) Herzfehlern mit kardialen oder extrakardialen Shunts kann die Druckerhöhung sowohl durch das Shuntvolumen (partielle Lungenvenenfehlmündung, Atriumseptumdefekt), als auch durch eine direkte Druckübertragung aus dem linken Ventrikel oder dem systemarteriellen Gefäßen (Ventrikelseptumdefekt, Ductus arteriosus Botalli) zustande kommen bzw. zusätzlich gesteigert werden.
- c) Bei Abflußbehinderungen aus dem Lungengefäßsystem (Lungenvenen- oder Mitralklappenstenose, linksventrikuläre Funktionsstörung) entsteht über eine Kongestion der Lungenvenen eine passive Druck- und Widerstandserhöhung, die sich in das arterielle System der Lunge übertragen und dort verselbständigen kann.

1.3. Pathophysiologie der PHT durch Shuntvitien

Eine Volumen- und Druckbelastung führt zu einem erhöhten *shear-stress* des pulmonalen Gefäßendothels. Die daraus resultierende Endothelschädigung ist

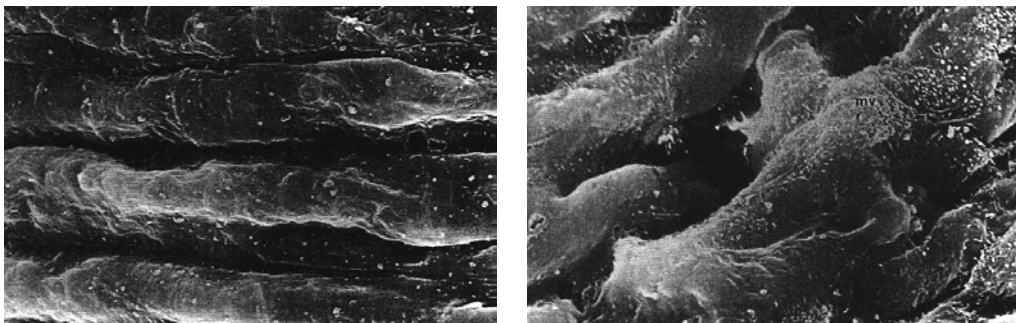


Abb. 1 Elektronenmikroskopie des Lungengefäßendothels

Elektronenmikroskopie des pulmonalen Endothels bei Normalpersonen und von Kindern mit angeborenen intrakardialen Shuntvitien. Abb.1a zeigt die normale, parallele Anordnung von Endothelzellen bei erhöhtem pulmonalen Blutfluß, aber normalem pulmonalarteriellen Druck. Abb.1b zeigt eine disarrangierte Zellschicht bei Druck- und Volumenbelastung des Lungengefäßbettes und histologischen Veränderungen entsprechend der Heath-Edwards-Klassifikation 3-4. Aus: Rabinovitch M, et al. *Lab Invest.* 1986;55:632-653.

elektronenmikroskopisch zu beobachten (14) (Abb. 1) und führt zu einer Imbalance der endothelial produzierten vasoaktiven Faktoren wie Thromboxan und Prostacyclin (15), wodurch eine Erhöhung des pulmonalen Gefäßtonus mit Ausbildung einer PHT erfolgt.

In einem frühen Stadium ist dieser Prozess reversibel: nach rechtzeitiger korrigierender Herzoperation ist eine Normalisierung der endothelialen vasoaktiven Substanzen zu beobachten (16) (Abb. 2), sowie eine Rückkehr des pulmonalarteriellen Druckes auf Normalwerte (17).

Der Übergang von reversibel zu fixiert erhöhtem Lungengefäßwiderstand wird durch strukturellen Umbau bewirkt, welcher von verschiedenen Autoren beschrieben wurde (18, 19) und zur Beschreibung und Klassifizierung der Schwere der PHT verwendet werden kann. Folgend auf eine Intimaproliferation ist eine Hypertrophie und Hyperplasie der Muscularis mit Ausdehnung in die

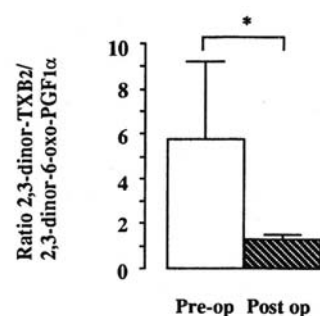


Abb. 2 Imbalance der pulmonal endothelialen Faktoren

Ratio der Exkretion des pulmonalen vasokonstriktorisches 2,3 TXB₂ und des vasodilatatorischen PGF_{1α} bei Kindern vor und nach Korrektur eines angeborenen Herzfehlers. Aus: Adatia I, et al. *Circulation*. 1993;88:2117-2122.

Lungengefäßperipherie zu beobachten (Abb. 3). Gleichzeitig kommt es zu einer pulmonalen Gefäßrarefizierung, welche radiologisch der peripheren Transparenzerhöhung bei PHT entspricht, sowie angiographisch peripheren Gefäßabbrüchen. Die Entwicklung der PHT bei einzelnen Vitien zeigt einen unterschiedlichen Verlauf. Während der pulmonale Gefäßwiderstand

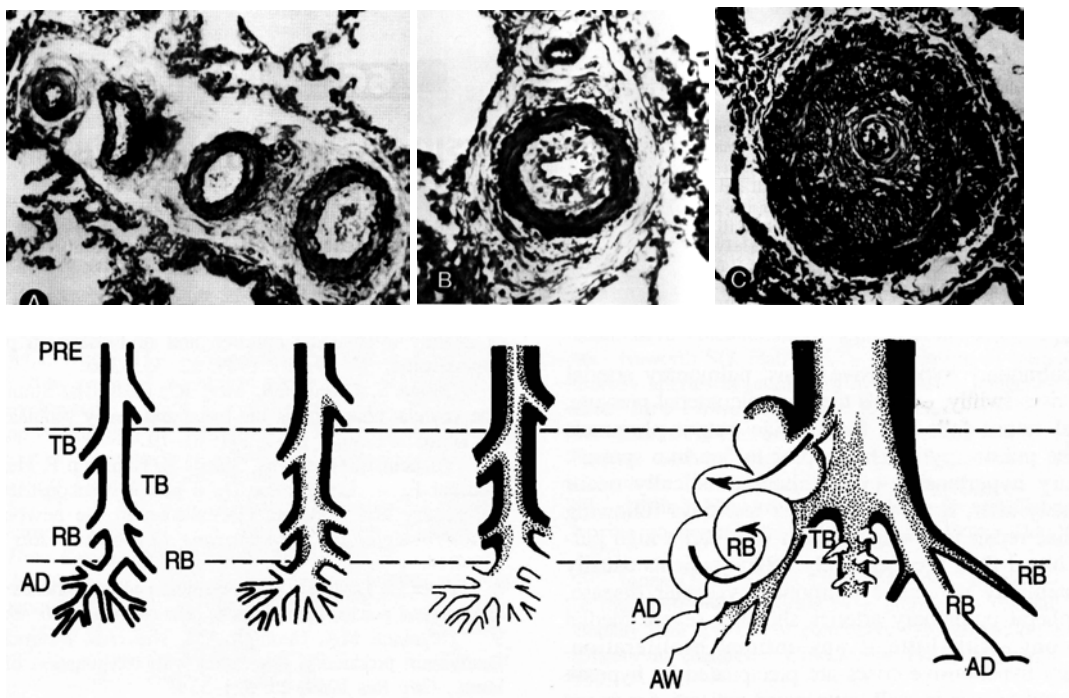


Abb. 3 Histologie der Lungengefäßveränderungen bei Shuntvitien

(a) Heath-Edwards-Klassifikation (A-C) der histologischen Veränderungen und (b) Gegenüberstellung mit der schematischen Muskularisierung der Lungengefäßperipherie. Darstellung der Arterien des Präazinusganges (PRE), des Bronchiolenendganges (TB), des respiratorischen Bronchiolendganges (RB) und des Alveolarganges (AD) im Laufe der Entwicklung einer medialen Hypertrophie und Intimawucherung (gepunktet). Die Entwicklung der Muskulatur dauert bei fortschreitender Intimawucherung in den Präazinusarterien an, nimmt aber in den mehr peripheren Gefäßen ab. Beachte insbesondere die Bildung des air-trappings durch die Obstruktion von Alveoli durch muskularisierte Arteriolen. Aus: Heath D, et al. *Circulation*. 1958;18:533-547 (obere Bildreihe), und Rabinovitch M, et al. *Circulation*. 1978;58:1107-1122 (untere Bildreihe).

normalerweise 1-3 Wochen postpartal auf die niedrigen Werte des Erwachsenen-Alters abgefallen ist, ist insbesondere bei großen intraventrikulären Shuntvitien eine Persistenz des fetalen Lungengefäßwiderstandes zu beobachten und könnte erklären, warum hier Symptome der Herzinsuffizienz weit später auftreten als bei normalem Abfall des pulmonalen Gefäßwiderstandes.

1.3.1. Vitien mit Volumenbelastung

Vorhofseptum- und Sinus Venosusdefekte, partielle Lungenvenenfehlmündung etc. verursachen durch ihre vornehmliche Volumenbelastung des Lungenkreislaufs bei ca. 10% der Patienten späte Lungengefäßveränderungen meist jenseits des 40. Lebensjahres. Der Sinus-Venosusdefekt scheint mit einem rascheren Anstieg des Lungengefäßwiderstandes assoziiert zu sein (20). Bei einem geringen Prozentsatz der Patienten mit Vorhofseptumdefekt ist schon im Schulalter eine PHT zu beobachten (21-23), die durch die Größe des Shunts nicht zu erklären ist und möglicherweise eine vom Herzfehler unabhängige, primäre Form der PHT darstellt.

1.3.2. Vitien mit Volumen- und Druckbelastung

Vitien mit Volumen- und Druckbelastung durch einem ventriculoseptalen oder atrioseptalen Defekt oder mit arteriopulmonalen Verbindungen zum Lungenkreislauf zeigen einen raschen Anstieg des Lungengefäßwiderstandes (innerhalb der ersten 1-2 Lebensjahre) sowie strukturellen Umbau des Lungengefäßsystems, welcher nicht nur von Expositionsdauer, sondern auch von anderen Faktoren wie intrakardialer Mischungszyanose, chronischer Hypoventilation, Vorliegen einer syndromatischen Fehlbildung oder Chromosomenaberration etc. beeinflusst wird. Während z.B. bei isolierten Ventrikelseptumdefekten strukturelle Umbauten des Lungengefäßsystems selten innerhalb des ersten Lebensjahres zu beobachten sind (24), sind bei Patienten mit d-Transposition der großen Arterien oder mit Truncus Arteriosus durch obligate Mischungszyanose Lungengefäßveränderungen in einem fortgeschrittenen Stadium bereits in der Säuglingszeit nicht selten (25).

1.3.3. Vitien mit einer Erhöhung des Lungenvenendruckes

Vitien wie Mitralklappenstenose, Cor triatriatum oder Lungenvenenobstruktion, können passiv-reflektorisch einen erhöhten Widerstand der Lungenarteriolen sowie strukturelle Veränderungen verursachen. Jedoch bilden sich diese nach chirurgischer Korrektur weitgehend zurück (26), (27). Dies steht im Gegensatz zu Vitien mit großem Shuntfluß, bei denen es in Einzelfällen zu beobachten ist, daß sich der erhöhte Lungengefäßwiderstand nach Herzoperation nicht nur nicht normalisiert, sondern weiter erhöht (28, 29).

1.4. **Spontanverlauf und Entwicklung des Eisenmenger-Syndromes**

Die physiologische und histologische Entwicklung der PHT hat signifikanten Einfluß auf den Spontanverlauf ('natural survival pattern') nichtoperierter Shuntvitien sowie den Verlauf nach Herzoperation.

Patienten mit Shuntvitien auf Vorhofebene zeigen spätestens ab dem 40. Lebensjahr deutliche Veränderungen in den Lungengefäßen mit einer jährlichen Mortalität von 6% (30). Im 60. Lebensjahr sind fast alle Patienten symptomatisch. Eine chirurgische Korrektur vor dem 40. Lebensjahr zeigt nur dann eine Überlebensrate wie bei normalen Kontrollpersonen, wenn dabei keine PHT vorliegt; ansonsten ist Überlebensrate dieser Patienten deutlich reduziert (31).

Patienten mit Shuntvitien auf ventrikulärer oder arterieller Ebene versterben, sofern der Defekt nicht restriktiv ist, im 1. Lebensjahr an dekompensierter Herzinsuffizienz. Falls der pulmonalvaskuläre Widerstand postpartal nicht abfällt oder schnell wieder ansteigt, können solche Patienten dennoch überleben, da auf diese Weise der linke Ventrikel vor Volumenüberlastung durch pulmonale Rezirkulation geschützt wird. Die konsekutive Shuntumkehr verursacht das Eisenmenger Syndrom mit systemischer Zyanose, Polyglobulie, Multimorbidität (32) und einer reduzierten Lebenserwartung von 40-50

Lebensjahren. Eine korrigierenden Operation ist aus hämodynamischen Gründen nicht möglich, da in dieser Situation der Herzdefekt bereits als ‘Überlaufventil’ fungiert. Ein Verschuß des Herzdefektes würde entweder eine akute rechtsventrikuläre Dekompensation provozieren, oder die präoperativ bereits bestehende PHT würde postoperativ fortschreiten und in suprasystemischen rechtsventrikulären Drücken und rechtsventrikulärem Versagen mit Tod resultieren, meistens innerhalb einer Dekade nach chirurgischer Korrektur (28). Damit würde eine operative Therapie eine kürzere Lebensspanne bedeuten als eine konservative Therapie.

1.5. Bedeutung der PHT für die geplante operative Versorgung

Wenngleich um 1937-39 die ersten Operationen zur Therapie von angeborenen Herzfehlern (Ligatur des Ductus arteriosus Botalli in Boston und London), recht bald gute Erfolge verzeichnen konnten (Mortalität von <2% in einer Serie von 525 Patienten von Gross in Boston (33)), so wurde dadurch gleichzeitig die Bedeutung einer vorliegenden PHT für die Operabilität exponiert: der Nachweis eines Rechts-Links-Shunts wurde als Kontraindikation zum operativer Verschuß angesehen, während bei Vorliegen eines balancierten oder Links-Rechts-Shunts zunächst der Ductus probatorisch occludiert werden sollte. Nur bei Nichtansteigen des intrapulmonalen Druckes sollte dann die operative Korrektur erfolgen.

Die Korrektur dieser Vitien muß deshalb vor Entwicklung einer fixierten PHT erfolgen, d.h. im allgemeinen vor dem 2. Lebensjahr (34, 35), in Fällen, die zur besonders schnellen Ausbildung einer PHT neigen (kompletter atrioventrikulärer Septumdefekt, d-Transposition mit Ventrikelseptumdefekt, Truncus arteriosus, Ventrikelseptumdefekt mit Aortenisthmusstenose), bereits in den ersten 3-6 Lebensmonaten.

1.6. Präoperative Evaluation der PHT

Bei Patienten, die bereits zum Zeitpunkt der Evaluation zur Herzoperation einen Rechts-Links-Shunt oder eine signifikante PHT aufweisen, muß deshalb geprüft werden, welcher Anteil des erhöhten pulmonalen Gefäßwiderstandes durch aktive/reaktive Vasokonstriktion zustande kommt, d.h. reversibel ist und welcher durch strukturellen, histologischen Umbau der Lungenvaskulatur bedingt und nach Herzoperation nicht reversibel ist, sondern das Substrat für eine Progredienz der PHT darstellt. Das Auftreten einer systemischen Zyanose allein ist jedoch nicht gleichbedeutend mit irreversibel fixierter PHT. Die strukturellen Umbauten des Lungengefäßsystems mit konsekutiver Erhöhung des Lungengefäßwiderstandes bewirken durch Veränderung der pulmonal-systemischen Druckverhältnisse eine zunehmende Shunt-Umkehr. Da die Kontraktion des rechten Ventrikels nicht vollkommen synchron mit der des linken Ventrikels erfolgt, kann es im frühen Verlauf dieses strukturellen pulmonalvaskulären Umbaus während bestimmter Phasen der Herzaktion zu Übertritten rechtsventrikulären Blutes durch einen ventrikulären oder arteriellen Defekt in den Systemkreislauf kommen, ohne daß deshalb auf einen auf systemische Werte erhöhten Lungengefäßwiderstand (und damit Inoperabilität des Vitiums) geschlossen werden muß.

1.6.1. Rolle der Lungenbiopsien.

Lungenbiopsien können intra- oder präoperativ entnommen werden. Wenngleich deren Analyse nach den Kriterien von Heath und Edwards (19) eine fixierte PHT bei Patienten vorhersagen konnte, die zum Zeitpunkt der operativen Korrektur eines interventrikulären Shuntvitiums älter als 2 Jahre waren (36), haben andere Studien gezeigt, daß trotz histologisch vorliegender 'Reversibilität' eine hohe postoperative Mortalität (bis 37%) wegen postoperativen PHT- Krisen zu verzeichnen war (37, 38). Von einigen Autoren werden sie wegen ihrer nur lokal begrenzten Aussagekraft als irreführend gewertet (39).

1.6.2. Rolle von pharmakologischen Testungen

Die Untersuchungen von v. Euler über die pulmonale Reflexvasokonstriktion in Reaktion auf Hypoxie führten dazu, das Gefäßbett von pulmonalhypertensiven Patienten auf das Vorhandensein eben dieses Mechanismus zu untersuchen, d.h. die pulmonale vasodilatatorische Reserve auf die Gabe von Sauerstoff und anderer Vasodilatoren. Diese Testungen der vasodilatatorischen Reserve sind in einer Anzahl von Patientengruppen verwendet worden, wie z.B. vor Leber-, Herz- oder Lungentransplantation, Lungenteilresektion, primärer PHT vor Beginn einer chronischen Therapie und sekundärer PHT vor kardiochirurgischer Korrektur.

Die Arbeitshypothese hierbei ist, durch kurzzeitige Elimination der aktiven, akuten, reversiblen Komponente des erhöhten Lungengefäßwiderstandes die chronische, irreversible, fixierte Komponente zu exponieren und damit den verbleibenden Lungengefäßwiderstand, mit dem nach chirurgischer Intervention zu rechnen ist. Im Falle der sekundären PHT durch Volumen- und Druckbelastung des Lungenkreislaufes durch angeborene Herzfehler würden diese Tests vorhersagen, ob postoperativ ein Lungengefäßwiderstand erreicht wird, welcher nicht zur rechtsventrikulären Dekompensation führt (oder, im Falle einer Fontan-Operation, eine Lungenperfusion ohne rechten Ventrikel erlaubt). In der Tat korrelieren solche Daten mit dem postoperativen Verlauf (40, 41). Die Testung unter Verwendung von Sauerstoff und intravenösen (42) oder inhalativen (1) Substanzen stellt sich als Methode der Wahl dar, um die Operabilität zu beurteilen. Eine ganz entscheidende Rolle bei diesen Untersuchungen kommt der Methodik zur Messung des pulmonalen Blutflusses zu.

Messung des pulmonalen Blutflusses.

Prinzipiell kann dieser mittels Thermodilutionstechniken gemessen werden. Diese Methode kann jedoch nicht angewendet werden, wenn zwischen dem Ort der Einbringung des Injektates und dessen Messung Verluste oder Zusätze des

zu messenden Blutvolumens erfolgen, wie durch intrakardiale oder aortopulmonale Shunts oder Klappeninsuffizienzen. Eine alternative Methode besteht in der Messung des pulmonalen Blutstromes nach dem direkten Fickprinzip. Der zur Berechnung des pulmonalen Blutflusses notwendige Wert für die Sauerstoffaufnahme wird jedoch meistens nicht gemessen, sondern angenommen, wodurch im Einzelfall erhebliche Fehlerquellen entstehen können. Ein Kompromiß scheint zu sein, die jeweiligen pulmonalen Flüsse und Widerstände in Relation zu den systemischen auszudrücken (d.h. Q_p/Q_s und R_p/R_s), wobei sich hier der Wert für die Sauerstoffaufnahme mathematisch herauskürzt. Hierbei ergibt sich jedoch das Problem, daß die pulmonalen Meßwerte mathematisch an die systemischen Werte gekoppelt und als deren Variablen ausgedrückt werden: fallen pulmonaler und systemischer Widerstand, wird dies nicht erkannt, bzw. steigt der Systemwiderstand allein, errechnet sich ein (falscher) Abfall des Lungengefäßwiderstandes.

Beeinflussung des erhöhten Lungengefäßwiderstandes

Gemäß der von Euler 1946 beschriebenen hypoxischen Vasokonstriktion der Lungengefäße wird Sauerstoff verwendet, um eine pulmonalarterielle Vasodilatation zu bewirken und die akut erhöhte und damit reversible Komponente des Lungengefäßwiderstandes abzuschätzen. Zusätzlich können Vasodilatoren eingesetzt werden (α -Rezeptoren-Blocker, Ca-Blocker, NO-Donatoren). Auch wenn einige Substanzen (Prostaglandine, ATP) durch ihre kurze Halbwertszeit bei intravenöser (präpulmonaler) Gabe eine präferentiell pulmonale Wirkung haben mögen, verbleibt das Problem, daß prinzipiell kein intravenös gegebener Vasodilatator lediglich in der Lunge wirkt und somit immer komplexe hämodynamische Veränderungen durch Vasodilatoren erzeugt werden, die zusammen mit der Veränderung der intrakardialen Shuntverhältnisse schlecht abgeschätzt werden können und idealerweise gemessen werden sollten. Als wichtigste Fragestellung verbleibt jedoch, inwiefern die präoperativ gemessenen Reaktionen des Lungengefäßsystems auf

Vasodilatoren (“Testung”) etwas zu tun haben mit der Pathophysiologie des präoperativ und postoperativ erhöhten Lungengefäßwiderstandes.

Während der prädiktive Wert dieser Testungen bei Patienten vor Herztransplantation klar etabliert werden konnte (begünstigt durch die hochstandardisierten klinischen Follow-up Protokolle, dem i.A. Erwachsenenalter der Patienten und Gegenwart einer normalen, seriellen Zirkulation), ist keine Studie zu finden, die eindeutig präoperativen Lungengefäßwiderstand bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern mit dem postoperativen PVR oder dem klinischen Resultat korreliert. Ein entscheidender Grund hierfür könnte sein, daß die Untersuchung des PVR bei Patienten mit intrakardialen Shunt methodologisch komplexer ist. Untersuchungen über die pulmonale vasodilatatorische Reserve haben sich darauf konzentriert, den niedrigstmöglichen PVR zu erzielen unter maximaler Vasodilatation, mit einer Fülle von verwendeten Vasodilatoren, meist in vergleichendem Studiendesign. Die Bedingungen zur Untersuchung des PVR variieren immens (spontane oder mechanisch assistierte Atmung, Ventilation mit Raumluft oder unter Sauerstoffgabe, Sedierungsregime, Annahme oder Messung und Berechnung von arteriellem Sauerstoffgehalt und Sauerstoffaufnahme, Darstellung des PVR in absoluten Wood Units oder als auf die Körperoberfläche bezogenen Index des PVR oder bezogen auf den Systemwiderstand bzw. R_p/R_s -Relation, pulmonalarterieller Druck absolut oder in Relation zum systemarteriellen Druck oder nur Angabe des Ausmaßes von links-rechts-Shunting), sowie der mit postoperativem PVR oder outcome korrelierten Parameter. Das gravierendste Problem all dieser Studien ist jedoch, daß sie den individuellen Effekt des kardiopulmonalen Bypasses auf die postoperative Erhöhung des PVR, auf die Depression der rechtsventrikulären Funktion und auf die Qualität der Interaktion zwischen diesen beiden Systemen und damit der wichtigsten Variable, welche den postoperativen Verlauf bestimmt, nicht vorhersagen können.

1.7. Genese der postoperativen PHT

Die bei einigen Patienten mit AHF auftretende postoperative PHT kommt durch das Zusammenwirken mehrerer Risikofaktoren zustande (zugrundeliegendes genetisches Syndrom, genetische Disposition zu ausgeprägten Entzündungsreaktionen, präoperativ bereits erhöhter Lungengefäßwiderstand und lange Expositionszeit an der Herzlungenmaschine).

1.7.1. Präoperative pulmonale endotheliale Dysfunktion (PED)

Die histologisch und elektronenmikroskopisch nachweisbare Veränderung des Lungengefäßsystems (18, 43) und des Lungenendothels (14) bei den verschiedenen Formen der PHT spiegelt sich wider in einer

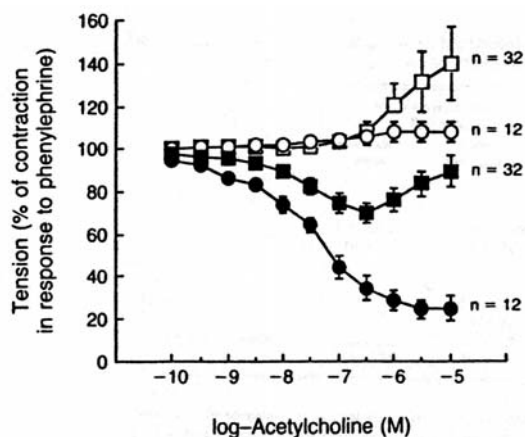


Abb. 4 Pulmonale endotheliale Dysfunktion *in vitro*

Endothelabhängige Relaxation von Pulmonalarterienringen mit (gefüllte Symbole) und nach Entfernung des Endothels (offene Symbole) auf Gabe von steigenden Dosen von Azetylcholin bei Normalpersonen (Kreise) und Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (Quadrate). Bemerkenswert ist insbesondere, daß es bei den Patienten ab mittleren Dosen von Azetylcholin zur einer Verringerung der Vasodilatation kommt, die durch simultane Vasokonstriktion durch Azetylcholin verursacht wird. Aus: Dinh-Xuan AT, et al. *N Engl J Med.* 1991;324:1539-1547.

Störung der Leistungen des pulmonalen Endothels. Neben der Störung der exogenen Vasodilatation durch z.B. Azetylcholin läßt sich eine Imbalance in der Produktion vasodilatierender und vasokonstringierender Faktoren nachweisen, welche sich im Falle der durch kongenitale Herzvitien verursachten PHT nach chirurgischer Korrektur wieder normalisiert (16).

Inwieweit dies auch für den L-Arginin-NO-Stoffwechselweg gilt, ist nicht klar. Bei PHT kann in Abhängigkeit der histologischen Veränderungen eine Unterproduktion der NO-Synthetase demonstriert werden. Die gleiche pulmonalarterielle endotheliale Funktionsstörung, die bei Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung demonstrierbar ist (Abb. 4) (hier kontrahieren sich die Lungenarterien paradoxerweise auf die Infusion von Azetylcholin, bedingt durch seinen direkten vasokonstringierenden Effekt auf die glatten Gefäßmuskelzellen in Abwesenheit eines funktionierenden, auf Stimulation hin NO- produzierenden Endothels), kann durch pulmonal

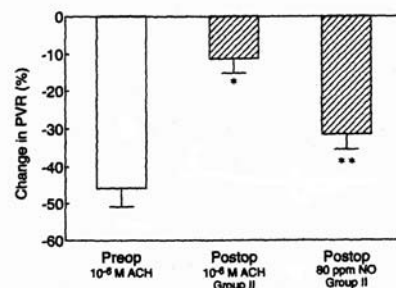


Abb. 5 Postoperative pulmonale endotheliale Dysfunktion *in vivo*

Reaktion des Lungengefäßsystems auf eine Infusion von Azetylcholin. Während präoperativ eine Vasorelaxation zu beobachten ist mit Absinken des Lungengefäßwiderstandes, ist dies nach Operation mit Herzlungenmaschine nicht mehr zu beobachten; die pulmonale Vasodilatation kann jedoch durch die Gabe von inhalativem Stickmonoxyd (NO) ersetzt werden. Aus: Wessel DL, et al. *Circulation*. 1993;88:2128-2138.

segmentale Infusion von Azetylcholin und Nitroprussidnatrium bei Kindern mit angeborenen Shuntvitien nachgewiesen werden: hier läßt sich zeigen, daß eine verminderte vasodilatatorische Response auf Stimulation des L-Arginin/NO-Weges vorliegt (44).

Eine zusätzliche Beeinträchtigung dieses Weges ist nach Herzoperationen mit kardiopulmonalem Bypass zu finden (Abb.5), aber es bleibt offen, an welcher Stelle genau diese Störung im Ablauf des L-Arginin/NO-Stoffwechselweges stattfindet (Substratauswaschung, Rezeptorstörung, Dysfunktion der NO-Synthetase) und ob sie reversibel ist oder nicht.

1.7.2. Einfluß von Herzlungenmaschine (HLM) und Endothelinen

Die Verwendung der HLM führt zu einer Produktion von vasokonstriktiven Faktoren und Endotoxinen. Diese Endotoxine haben eine wichtige Rolle in der Pathogenese des akuten respiratorischen Dystress-Syndrom (ARDS) und werden in Tiermodellen zur Auslösung dieses Krankheitsbildes verwendet. Die Aktivierung von Thrombozyten führt zur Freisetzung ihres Granulainhaltes, zur Produktion von Thromboxan A₂, einem wirksamen Vasokonstriktor, sowie von lysosomalen Enzymen, Wasserstoffperoxiden und freien Sauerstoffradikalen. All diese Substanzen verursachen endothelialen Schaden, mit Kapillarschaden, einer Zunahme von Gewebsödem und erhöhter Lungengewebsviskosität. Eine Zerstörung von intrazellulären Organellen kann beobachtet werden und korreliert mit der Dauer der Herzlungenmaschinenzzeit. Sie ist besonders ausgeprägt bei jenen Patienten, die nach Operationen mit HLM ein ARDS erleiden. Aus den Störungen der endothelialen und kapillären Funktion resultieren eine verminderte Lungencompliance mit erhöhter Lungengewebsviskosität, sowie eine pulmonale endotheliale Regulationsstörung. Bei Hunden ließ sich nachweisen, daß diese Alterationen des Lungengefäßendothels bis zu 4 Wochen nach HLM persistieren (45) können.

Als wichtigstem vasokonstriktiven Faktor ist die Rolle des Endothelin bei der verschiedenen Formen der PHT nachgewiesen worden (46-48), insbesondere nach kardiopulmonalem Bypass, interessanterweise in Abhängigkeit von der Vorschädigung des pulmonalen Endothels durch das bestehende Vitium cordis (49) (Abb.6). In Tierversuchen konnte bereits gezeigt werden, daß eine Blockade der ET-A-Rezeptoren einen postoperativen Anstieg des Lungengefäßwiderstandes mitigieren kann (50). Der überproportionale Effekt von zirkulierenden Endothelinen in Gegenwart einer PED wird dadurch erklärt, daß durch eine PED der „bremsende“ Effekt einer gleichzeitigen NO-Produktion bei der Stimulation von ET-Rezeptoren vermindert erfolgt.

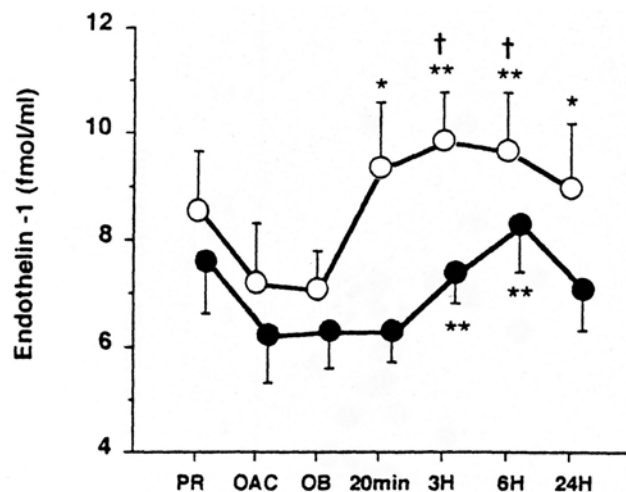


Abb. 6 Plasmaendotheline vor und nach Herzoperation

Darstellung des Verlaufs der Plasma-Endothelin-Konzentration bei Kindern mit intrakardialen Shuntvitien vor, während und nach Herz-Lungenmaschinen-(HLM)- Operation. Offene Kreise: mit Druck- und Volumenbelastung, geschlossene Kreise: mit Volumenbelastung des Lungenkreislaufs. PR: prä-operativ, OAC: Beginn HLM, OB: Ende HLM, 20min, 3H etc: Zeit nach Ende HLM. Aus: Komai H, et al. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993;106:473-478.

1.8. Klinische Bedeutung der postoperativen PHT

1.8.1. Rechtsventrikuläre Belastung

Die postoperative PHT bedeutet eine akute Nachlasterhöhung für den rechten Ventrikel. Durch die Effekte der HLM auf das Myokard, sowie die je nach Herzfehler zur chirurgischen Korrektur notwendige rechtsventrikuläre Myotomie kann die Funktion des rechten Ventrikels deutlich eingeschränkt sein.. Bei Abhängigkeit der Zirkulation von einem niedrigen Lungengefäßwiderstand wie z.B. bei der Fontan-, Glenn- oder Norwood-Operation kann eine hämodynamisch relevante Beeinträchtigung des HZV durch erhöhten PVR bereits bei nicht besonders erhöhten pulmonalarteriellen Drücken auftreten.

1.8.2. Pulmonalhypertensive Krise

Bei Kindern mit Risiko einer postoperativen PHT kann im postoperativen Verlauf ein Syndrom von akutem kritischem Abfall der Sättigung, Nichtbeatembarekeit der Lunge und systemischer Hypotension, nämlich der postoperativen pulmonalhypertensiven Krise, auftreten.

Die pulmonalhypertensive Krise ist in hohem Ausmaß der Grund der Mortalität von Kindern mit postoperativer pulmonaler PHT (51). Normalerweise gut tolerierte Stimuli wie Unruhe, Hyperkapnie, Manipulation u.ä. können in dieser Situation lebensbedrohliche pulmonalvaskuläre Widerstandskrisen auslösen und führen durch Unterbrechung des transpulmonalen Blutflusses, sowie durch Auftreten von ventilatorischen Schwierigkeiten in Form einer “steifen Lunge” zu einem reanimationspflichtigen kardiorespiratorischen Versagen mit akuter Rechtsherzdekompensation. Reanimationsmaßnahmen wie Adrenalinbolusgabe und Handbeatmung mit 100% Sauerstoff am Beutel sind erforderlich, um eine hämodynamische und respiratorische Stabilität wiederzuerlangen (Abb. 7). Durch das Vorliegen einer Nicht-Beatembarekeit mit “steifer Lunge” und ohne hämodynamisches Monitoring wird nicht erkannt, daß es sich um die

Begleiterscheinungen eines akut angestiegenen pulmonalen Gefäßwiderstandes handelt. Differentialdiagnosen wie cerebraler Krampfanfall, endotracheale Blockade und akute Bronchioobstruktion werden anhand der

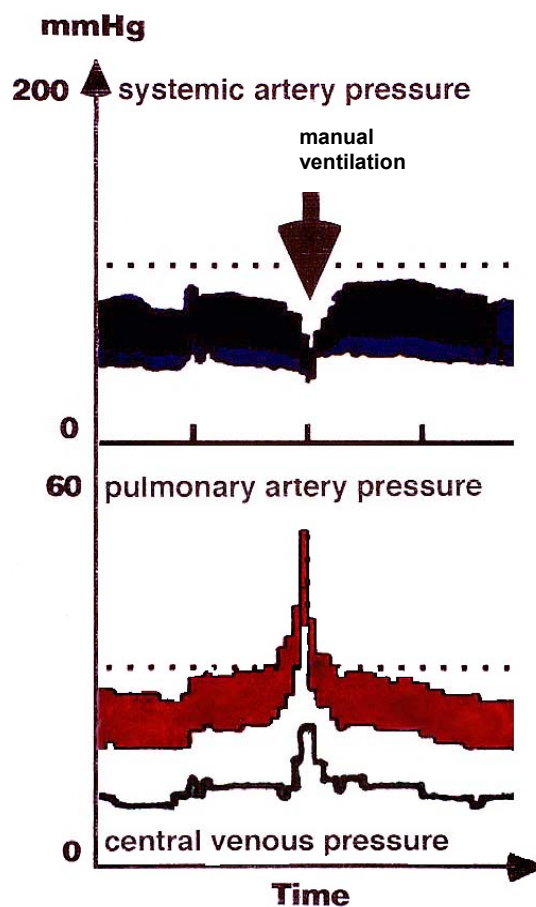


Abb. 7 Hämodynamik der postoperativen pulmonalhypertensiven Krise

Darstellung der Hämodynamik einer pulmonalhypertensiven Krise und ihrer Behandlung durch manuelle Ventilation. Oben: systolisch-diastolische systemarterielle Druckamplitude in schwarz. Unten: systolisch-diastolische pulmonalarterielle Druckamplitude in grau, mittlerer zentralvenöser (rechtsatrialer) Druck als schwarze Linie. Der Pfeil zeigt den Beginn der manuellen Hyperventilation ("Beuteln") mit 100% Sauerstoff an.

komplexen klinischen Präsentation gestellt und können zu entscheidenden Fehlschritten in der akuten Therapie dieser bedrohlichen Krankheitsexazerbation führen. Inzwischen hat das vermehrt intraoperativ eingebrachte und postoperativ genutzte Monitoring des pulmonalarteriellen Druckes zu einem raschen und richtigen Erkennen dieser pulmonalhypertensiven Krisen geführt.

Durch routinemäßig intraoperativ gelegte Druckkatheter (transmyokardial in den Stamm der Pulmonalarterie, sowie direkt linkstransatrial) ist es möglich, die Pathogenese und das Ansprechen auf Behandlung genau zu beobachten: mit zunehmendem pulmonalarteriellen Druckanstieg ist ein Anstieg des zentralvenösen Druckes, eine linksatriale Drucksenkung und schließlich ein systemarterieller Druckabfall zu beobachten. Diese Abfolge von Ereignissen veranschaulicht auf eindrucksvolle Weise die Pathophysiologie der postoperativen PHT: durch den erhöhten Lungengefäßwiderstand entsteht proximal, vor den Lungenkapillaren ein Hochdruck und somit eine erhöhte Nachlast, die bei postoperativ eingeschränkter rechtsventrikulärer Funktion mit erhöhten rechtsatrialen und zentralvenösen Drücken zur rechtskardialen Dekompensation führt. Distal der Lungenkapillaren kommt es zu einem Abfall des Druckes durch reduzierten transpulmonalen Blutfluß mit konsekutiv verringerter linksventrikulärer Vorlast und Auswurfvolumen des Systemventrikels und einer durch das akut reduzierte Herzzeitvolumen verursachten systemischen Hypotension.

1.8.3. Problematik bisheriger Behandlungsstrategien

Das durch den erhöhten PVR eingeschränkte HZV muß durch Maßnahmen, die den Lungengefäßwiderstand senken und die rechtsventrikuläre Kontraktilität steigern, behandelt werden. Problematischerweise haben alle Inotropika durch ihren Effekt auf die β -Rezeptoren des Herzens, welche das Schlagvolumen verbessern und damit das Herzminutenvolumen steigern, gleichzeitig einen kontraproduktiven vasokonstriktorischen Effekt auf den Lungengefäßwiderstand, so daß rechtsventrikuläre Nachlast, Wandspannung und

myokardialer Sauerstoffverbrauch erhöht werden. Neuere Substanzen, welche die Kontraktilität des Herzens über andere Wege verbessern, wie Phosphodiesterasehemmer (Enoximone, Milrinone), haben in niedriger Dosis zwar eine geringe vasodilatatorische Wirkung auf pulmonalarteriellen Widerstand, sind aber in höherer Dosis sehr viel wirksamer auf den Systemwiderstand und in ihrer Anwendung durch das Auftreten einer systemischen Hypotension limitiert.

Durch konservative Maßnahmen („Basistherapie“), d.h. Ventilation des Patienten um die residuelle Funktionskapazität der Lunge, sowie alkalotische Hyperoxigenisation (Abb.8), kann in den meisten Fällen der PVR in den gewünschten Bereich manipuliert werden. Eine zusätzliche pulmonale Vasodilatation durch intravenös gegebene Vasodilatoren ist durch deren überverhältnismäßige Wirkung auf den Systemkreislauf begrenzt, wie z.B. bei Nitroglyzerin, Natriumnitroprussid oder α -Blockern wie Phenoxybenzamin oder

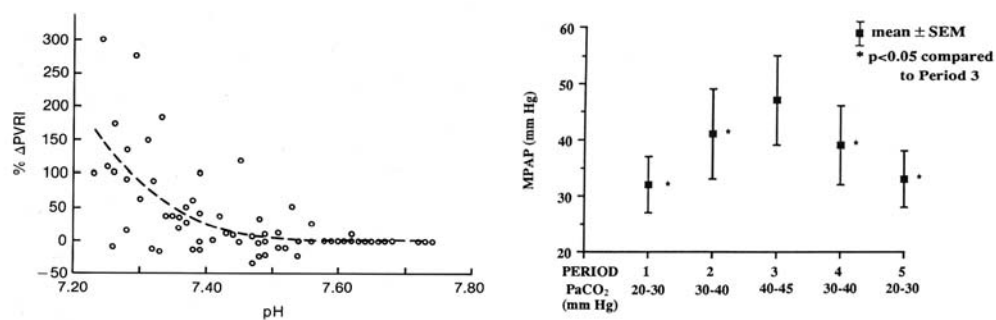


Abb. 8 Wirkung von pH und pCO₂ auf den Lungengefäßwiderstand

Effekt von pH auf den Lungengefäßwiderstand (A) und von pCO₂ auf den Lungengefäßdruck (B). Sowohl ein alkalischer pH als auch ein arterieller pCO₂ unter 40 mmHg beeinflussen den pulmonalen Gefäßstatus und machen diesen einer Modulation durch ventilatorische Parameter zugänglich. Aus: Chang AC, et al. *Crit Care Med.* 1995;23:568-574 (linkes Bild), und Morray JP, et al. *J Pediatr.* 1988;113:474-479 (rechtes Bild).

Tolazolin (Priscol), mit zum Teil schwereren Nebenwirkungen (Histaminfreisetzung, Blutungen in Magen, Niere, Hirn, Thrombozytopenie) (52, 53). Zur Prophylaxe der pulmonalhypertensiven Krise werden tiefe Sedierung verwendet sowie eine muskuläre Relaxierung und alkalotische hyperoxische Ventilation. Diese Maßnahmen sind jedoch nicht ohne ihre eigenen Nebenwirkungen, nämlich Entzugssymptome bei Entwöhnung von der Sedierung, erhöhte Neigung zur Flüssigkeitseinlagerung und Wundliegen bei Relaxierung, sowie Barotrauma und Infekte der Lunge durch prolongierte Hyperventilation. Zudem sind bei vorzeitiger Lockerung dieser Behandlungs/Prophylaxestrategie gehäuft PHT-Krisen zu beobachten, die eine erneute Forcierung der Behandlung erzwingen und somit einen deutlichen Rückschritt im Therapieverlauf des Patienten bedeuten.

1.8.4. Lösungsansatz

Prinzipiell ist eine Verbesserung der pulmonalen Wirksamkeit von Vasodilatoren zu erwarten, die eine selektiv pulmonale Wirkung haben, in der Lunge metabolisiert werden oder eine sehr kurze Halbwertszeit haben. Dies scheint bei für die intravenöse Anwendung von Prostacyclin zu gelten, für welches bis zu einer Dosis von 10-15 ng/kg/min eine pulmonale Vasodilatation nachzuweisen ist bei geringer systemischer Vasodilatation (54). Das Gleiche gilt für die Verwendung von ATP-MgCl (55, 56). Beide Substanzen sind jedoch intravenös zu geben. Eine Höherdosierung bei Nichtansprechen des pulmonalen Gefäßwiderstandes wird ebenfalls durch den “spill-over”-Effekt auf den Systemwiderstand limitiert.

Die Entdeckung von Stickmonoxyd (NO) als den vom Gefäßendothel produzierten gefäßrelaxierenden Faktor (EDRF) führte zum umgehenden Einsatz bei der Behandlung der PHT. Inhalatives NO bewirkt durch selektive Dilatation der erreichten Alveolarkapillaren eine Herabsetzung des Flußwiderstandes, einer vermehrten Durchblutung dieser Areale und somit eine Senkung des Gesamt-

Lungengefäßwiderstandes und eine Verbesserung der Oxygenisierung durch Optimierung der Ventilations/Perfusionsverhältnisse (V/Q-mismatch) in der Lunge. Frostell (57) zeigte die pulmonal-gefäßdilatierende Wirkung am hypoxischen Lamm, Gerlach (58) zeigte eine Dosis-Wirkungs-Beziehung auf Lungengefäßdruck und Oxygenisierung (Abb.9), und der weltweit erste klinische Einsatz von inhalativem NO wurde

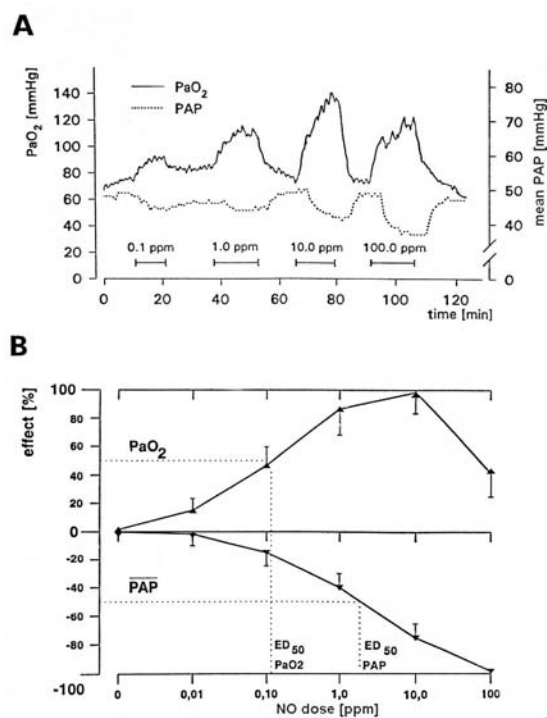


Abb. 9 Dosis-Wirkungskurven von inhalativem NO

Wirkung von inhalativem NO in Dosierungen von 0,1 – 100 ppm auf arteriellen Sauerstoffpartialdruck (PaO₂, durchgezogene Linie) und mittlerem pulmonalarteriellen Druck (PAP, punktierte Linie), illustriert in einem Einzelfall. (B), hieraus abgeleitete durchschnittliche mittlere effektive Dosis (ED) von NO, bei welcher 50% der maximalen Wirkung auf den PaO₂ den PAP zu verzeichnen sind. Aus: Gerlach H, et al. *Eur J Clin Invest.* 1993;23:499-502.

von der gleichen Arbeitsgruppe, von Rossaint, bei Patienten mit ARDS durchgeführt (59). Ebenso ist in Tierversuchen und am Menschen die inhalative Gabe des Vasodilators Prostacyclin (PGI_2) mit ähnlich pulmonalselektivem Effekt beschrieben worden (60-64).

Daß Parameter der mechanischen Beatmung den Lungengefäßwiderstand und Lungenperfusion beeinflussen, ist inzwischen durch verschiedene Studien deutlich geworden. Der umgekehrte Weg, nämlich daß bei der pulmonalhypertensiven Krise offensichtlich primär hämodynamisch/vaskuläre Veränderungen solche der mechano-respiratorischen Funktion der Lunge bewirken können, ist jedoch neu und bisher nicht klar definiert. Das Prinzip ist aber durch die intime Beziehung der Kapillaren des Lungenalveolus und seiner Mechanik naheliegend (Abb. 10). Eine Analyse der pathophysiologischen

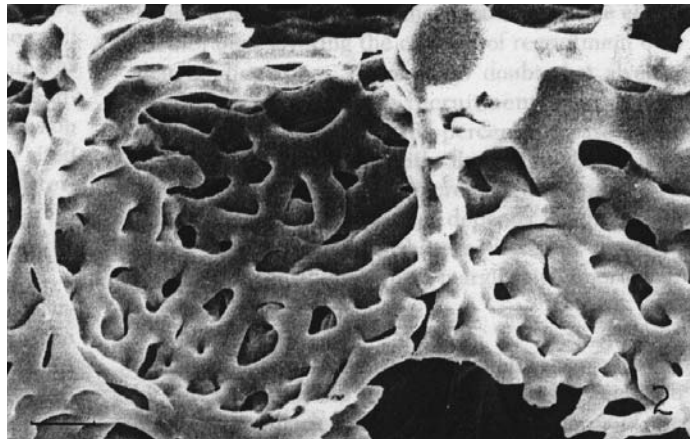


Abb. 10 Elektronenmikroskopie des Lungenalveolus und seiner Kapillaren

Die elektronenmikroskopische Aufnahme eines Lungenalveolus und seiner Kapillaren läßt die Beeinflußbarkeit der Lungenmechanik durch den Zustand (Tonus, Füllung) der Lungenkapillaren erkennen. Aus Guntheroth WG, et al. *Chest*. 1992;101:1131-1134.

Vorgänge bei der pulmonalhypertensiven Krise ist für die postoperative Intensivmedizin in der Kinderkardiologie insbesondere von Bedeutung, weil solche Erkenntnisse, die zu einer Optimierung der hämodynamisch-respiratorischen Vorgänge bei einem pulmonalhypertensiven Patienten führen, ebenfalls anwendbar sein werden bei der Optimierung von palliativen Kreisläufen, wie sie z. B. bei einer Glenn- oder Fontan-Operation geschaffen werden und welche entscheidend von einem normal-niedrigen Lungengefäßwiderstand abhängen.

2. AUFGABENSTELLUNG

Behandlung der postoperativen PHT

Eine effektive Behandlung des postoperativ erhöhten Lungengefäßwiderstandes, welcher eine zusätzliche rechtsventrikuläre Nachlast darstellt, soll durch die Gabe von selektiven pulmonalen Vasodilatoren erreicht werden. Hierfür sind die Applikationsform und technischen Bedingungen sowie das patientenorientierte Monitoring zu etablieren und die Wirkungsphysiologie dieser Substanzen zu beschreiben. Insbesondere soll der Effekt dieser pulmonalselektiven Therapie auf Funktion des rechten Ventrikels besonders beobachtet werden.

Analyse der Biologie der postoperativen PHT

Die einzelnen Faktoren, die bei der Ausbildung der postoperativen PHT beteiligt sind, sollen nachgewiesen werden. Durch sequentielle Analyse des vasodilatierenden Stoffwechselweges des pulmonalen Endothels, sowie durch Blockierung vasoaktiver Substanzen soll der jeweilige Beitrag zur Erhöhung des postoperativen Gefäßwiderstandes herausgearbeitet werden.

Vaskulo-bronchiale Interaktionen der postoperativen PHT

Die mechanischen Interaktionen zwischen pulmonalvaskulärem und bronchioalveolärem System der Lunge, wie sie postoperativ in der pulmonalhypertensiven Krise exazerbieren, sollen in klinischen Modellen genau beschrieben und analysiert werden.

3. BEARBEITETE BEREICHE DER POSTOPERATIVEN PHT

3.1. Behandlung der postoperativen PHT: Applikation und Wirkung von pulmonalselektiven Vasodilatoren mit besonderer Berücksichtigung der postoperativen rechtsventrikulären Funktion.

3.1.1. Aufgabenstellung

In den nachfolgend aufgeführten Arbeiten wurde der Effekt von inhalativem NO und aerosolisiertem PGI₂ auf den pulmonalen Gefäßwiderstand bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern studiert. Diese Arbeit wurde zunächst im Herzkatheterlabor an präoperativen Kindern unternommen, wobei durch die Möglichkeit von vollständiger Katheterisierung der Pulmonalarterie und des linken Atriums sowie lokaler Blutentnahmen alle Voraussetzungen zum vollständigen Monitoring der Effekte auf den pulmonalen Gefäßwiderstand vorlagen und andererseits die zusätzlichen Effekte der Herzoperation mit eingeschränkter postoperativer Herzfunktion und allgemeinem Kapillarschaden durch Herzlungenmaschine nicht interferierten. Die therapeutische Anwendung beider Substanzen wurde darauffolgend an postoperativen Kindern frühpostoperativ studiert. Hierbei wurden den Effekten der Herzoperation und Herzlungenmaschine auf postoperative rechtsventrikuläre Funktion besonders Rechnung getragen, indem zusätzlich zur Überwachung der rechtsventrikulären Funktion die transösophageale Echokardiographie verwendet wurde.

3.1.2. Methodik

Die inhalative Gabe von NO wurde in Zusammenarbeit mit OA Dr. Rossaint und Prof. Dr. K. Falke, Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Virchow-Klinikum der Charité der Humboldt-Universität in Berlin, entwickelt. In dieser Abteilung war weltweit pionierhaft die inhalative NO-Gabe zur Behandlung des ARDS eingeführt worden (59). Die Konzentration des NO-Gases in der inspiratorischen Gasmischung wurde mittels Chemilumineszenz kontinuierlich verifiziert (Fa. Eco-Phyics, Drünten, Schweiz). Diese

Meßinstrument und ein in den inspiratorischen Beatmungsschenkel integrierten Fluß-Massen-Regulator waren Bestandteile eines von der Firma Messer-Griesheim entwickelten Gerätes zur inhalatorischen Gabe von NO beim beatmeten Patienten. Die Besonderheit hierbei ist, daß dieses Gerät das Beatmungsmuster des Patienten registriert und entsprechende Aliquots von NO-Gas ausschließlich in der inspiratorischen Phase beimischt. Hierdurch konnte eine stabile Konzentration der NO-Gabe nahe am Patienten erzielt werden (Abb. 11). Die Gabe von aerosolisiertem Prostacyclin wurde sowohl mit dem Pneumatischen Medikamentenvernebler der Firma Dräger, als auch mit dem Servo-Ultraschallvernebler der Firma Siemens unternommen, welche beide eine Tröpfchengröße von 3-5 μ m erzeugen (Abb. 12). Insbesondere letzteres Gerät erwies sich als ideal zur Applikation aerosolisierter Substanzen, da



Technique of NO-Dosage

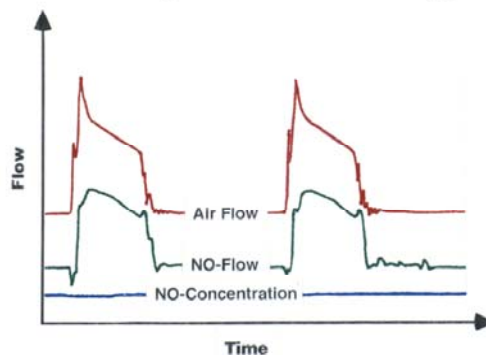


Abb. 11 Gabe von inhalativem NO am beatmeten Patienten

Gabe von inhalativem NO mittels eines Massenfluß-kontrollierten Dosierungsgerätes der Firma Messer-Griesheim, Drünten, Österreich (linkes Bild). Ein im inspiratorischen Teil des Beatmungssystems integrierter Flußmesser gibt die gemessene Flußgeschwindigkeit des inspiratorischen Gases an einen Massenfluß-Kontroller weiter, so daß durch einen in Y-Stück-Nähe platzierten NO-Zuführungsschlauch synchron zum Atemzug NO eingespeist werden kann (rechtes Bild). Dadurch ist der NO-Verbrauch sparsam und die resultierende Konzentration in der Atemzugsluft außerordentlich gleichmäßig und stabil.

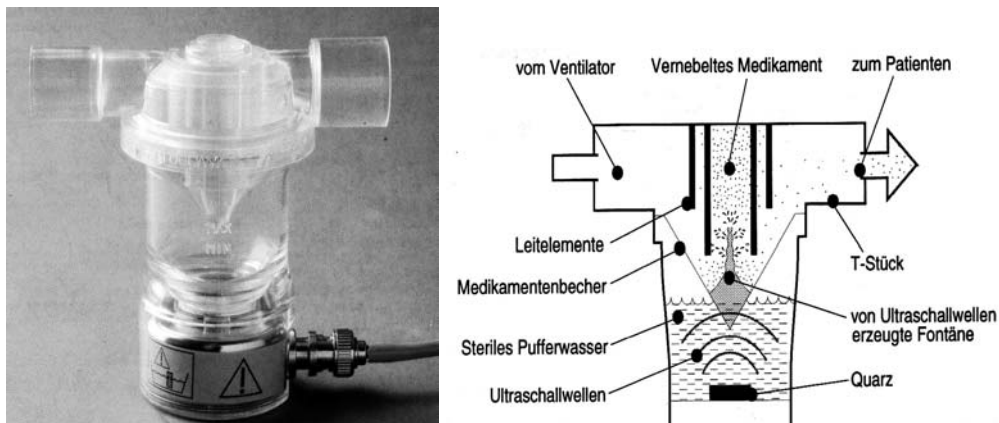


Abb. 12 Vernebelung von aerosolisiertem PGI₂ am beatmeten Patienten

Der Vernebler wird kurz vor dem Y-Stück in den inspiratorischen Schenkel des Beatmungssystems integriert. Mittels Ultraschall wird eine Teilchengröße von 4.0 µm mittlerem Massendurchmesser erzeugt und 0.3 ml /min werden vernebelt bei einem Inspirationsvolumen von mindestens 0,5 L/min.

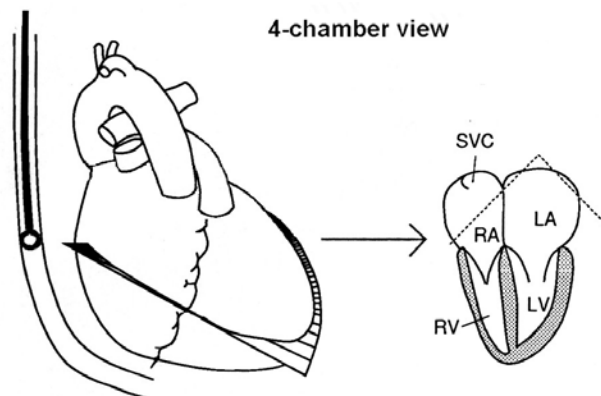


Abb. 13 Echokardiographische Messung der rechtsventrikulären Funktion

Darstellung der transoesophageal gemessenen Auswurfleistung des rechten Ventrikels. Von transoesophageal wurde eine Längsdarstellung des rechten Ventrikels gewählt (4-Kammerblick), welche während des Untersuchungsprotokolls nicht verändert wurde. Das Volumen des rechten Ventrikels wurde über die biplan ermittelte Ejektionsfraktion errechnet.

durch die Abwesenheit eines zusätzlichen Gasstromes bei der Ultraschallverneblung eine Veränderung der Beatmungsparameter während der Aerosolisierung nicht notwendig war. Die Beurteilung der postoperativen rechtsventrikulären Funktion erfolgte anhand des mittels konventioneller Thermodilution bestimmten Herzzeitvolumens, sowie durch direkte Visualisierung mittels zweidimensionaler transösophagealer Echokardiographie (Abb. 13).

3.2. Analyse der Biologie der postoperativen PHT: Versagen der vasodilatatorischen Funktion des pulmonalen Endothels und plasmatische vasokonstriktive Faktoren

3.2.1. Aufgabenstellung

Durch eine sequentielle Analyse der Funktion des pulmonalen Endothels am Patienten in der konkreten klinischen Situation sollte der Beitrag von vasodilatierenden und vasokonstringierenden pulmonalendothelialen Stoffwechselwegen untersucht werden. Als die die Funktion dieser Stoffwechselwege widerspiegelnde Variable wurde der Lungengefäßwiderstand gewählt. Für die noninvasive Messung des Lungengefäßwiderstandes wurde die respiratorische Massenspektrometrie implementiert.

3.2.2. Methodik

Messung des Lungengefäßwiderstandes

In Zusammenarbeit mit der Gruppe um D.J. Penny und A.N.Redington, Pediatric Cardiology, Royal Brompton Hospital, London, wurde die respiratorische Massenspektrometrie (Abb. 14) als eine hochsensible Methode zur Messung von Veränderungen des Lungengefäßwiderstandes etabliert (65, 66), und zwar nach dem Prinzip der direkten Fick-Methode (67): die gemessene Sauerstoffaufnahme, errechnet aus der kontinuierlich gemessenen inspiratorisch-expiratorischen Sauerstoffdifferenz und dem mittels inerter Gasdilutionsmethode

gemessenen expiratorischen Minutenvolumen, wurde durch die arteriovenöse Sauerstoffgehaltdifferenz des Blutes geteilt und so der pulmonale Blutfluß errechnet (Abb. 15). Diese Methodik ist auch bei intrakardialen Shunts oder Klappeninsuffizienzen valide, im Gegensatz z.B. zur Messung des Herzzeitvolumens mittels der Thermodilutionsmethode.

Beurteilung der Vasodilatation

Es wurde eine sequentielle Analyse des L-Arginin-NO-Stoffwechselweges unternommen. Hierfür wurden als Substrat dieses Weges L-Arginin infundiert, danach die NO-Synthetase mittels Substanz P stimuliert und schließlich inhalatives NO gegeben. Dieses Protokoll stimuliert die endogene NO-Synthese.

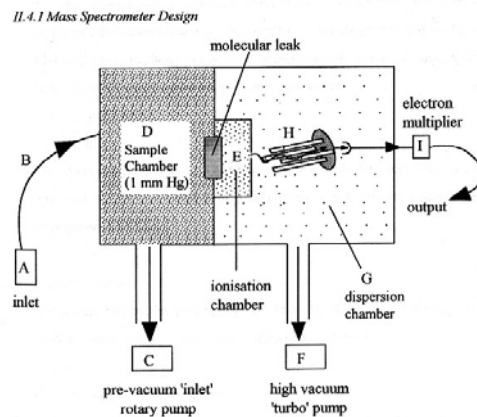


Fig II.1 Diagrammatic representation of the Amis 2000 vacuum system

Abb. 14 AMIS 2000 Massenspektrometer Schematische Darstellung der Funktion des Massenspektrometers AMIS 2000. Eine Vor-Vakuumpumpe (C) erzeugt ein Vakuum von 1 mmHg, in welches der primäre Gasjet (A,B) gezogen wird. Durch eine feinste Kapillare (molecular leak) tritt aus dieser Kammer weiteres Gas in die Hochvakuumkammer (10⁻⁷ mBar, G) ein, wird dort ionisiert (E), durch ein quadrupoles Magnetfeld (H) geleitet, auf diese Weise in Abhängigkeit von der atomaren Masse in ein Spektrum aufgefächert und in einem Verstärker (I) gemessen.

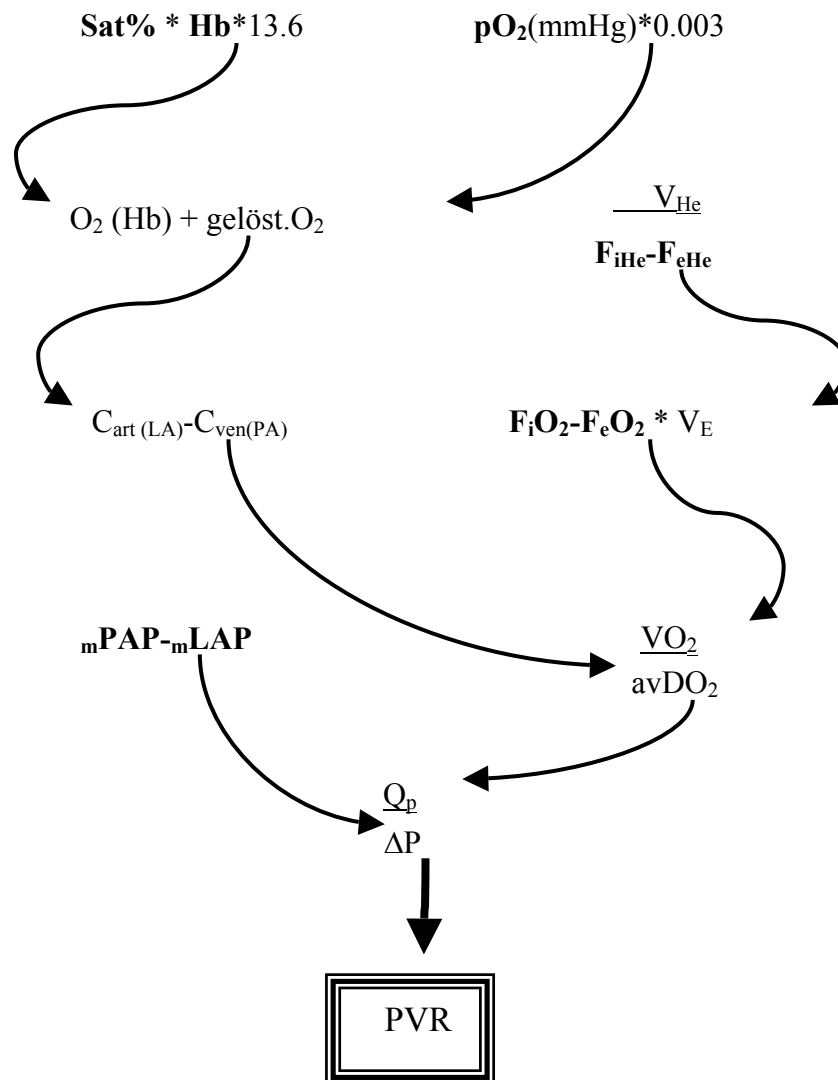


Abb. 15 Standardformeln zur Berechnung des Lungengefäßwiderstandes

Berechnung des Lungengefäßwiderstandes aus Hämoglobin (Hb), Sättigung des Hämoglobins und partieller Sauerstoffdruck im prä- (PA) und postpulmonalen (LA) Blut, transpulmonalem Druckgradienten (dP) aus der Differenz von mittlerem pulmonalen (mPAP) und linksatrialem (mLA) Druck und der Sauerstoffaufnahme (VO_2), berechnet aus der Differenz von inspiratorischem und expiratorischen Sauerstoffkonzentration (F_{iO_2} und F_{eO_2}) und dem berechneten expiratorischen Atemminutenvolumen aus der Verdünnung eines bekannten Indikatorgases (V_{He}) (inerte Gasdilutions-Methode). Die gemessenen Werte sind fett, die berechneten normal wiedergegeben.

Ist die exogene inhalative NO-Gabe in der Lage, eine zusätzliche Erniedrigung des Lungengefäßwiderstandes zu bewirken, deutet dies auf eine relative Unterfunktion der endogenen NO-Produktion hin, d.h. eine pulmonale endotheliale Dysfunktion (PED).

Beurteilung der Vasokonstriktion

Die Erhöhung des Lungengefäßwiderstandes durch zirkulierende Endotheline versus durch pulmonale endotheliale Dysfunktion wurde analysiert. Durch einen selektiven ET_A-Blocker wurde die Wirkung von zirkulierenden Endothelinen geblockt, der resultierende Lungengefäßwiderstand gemessen und anschließend inhalatives NO gegeben. Ist die exogene inhalative NO-Gabe in der Lage, eine zusätzliche Erniedrigung des Lungengefäßwiderstandes zu bewirken, deutet dies, wie o.a., auf eine zusätzliche relative Unterfunktion der endogenen NO-Produktion hin (PED).

3.3. Exazerbation der PHT in pulmonalhypertensive Krise: hämodynamischer Mechanismus und vaskulo-bronchiale Interaktion

3.3.1. Aufgabenstellung

Etablierung einer Methodik zur minimalinvasiven Messung der Lungenmechanik, die am beatmeten Patienten ohne Unterbrechung des Atemzyklus durchführbar ist und on-line, kontinuierliche Messungen erlaubt. Gleichzeitige Messungen der Hämodynamik, die zeitlich exakt mit den Messungen der Lungenmechanik korreliert werden können. Darstellung der Beeinflussung der mechano-respiratorischen Zustandes der Lunge durch Veränderungen 1. des Lungengefäßwiderstandes und 2. des Lungenblutflusses /pulmonalarteriellen Druckes. Alle Untersuchungen werden an klinischen Modellen, d.h. am Patienten während der klinischen Routine unternommen.

3.3.2. Methodik

Da es zu der Frage der pulmonalen vaskulo-bronchialen Interaktionen weder adäquate Dokumentation des Verhaltens der respiratorischen und hämodynamischen Variablen, noch entsprechenden Voruntersuchungen am Menschen gibt, wurde die nachfolgend geschilderte Methodik de novo und eigenständig für diese Fragestellung und für in der klinischen Routine einsetzbar erarbeitet.

Zusammen mit der D.Wensley, Pediatric Intensive Care Unit, British Columbia Children's Hospital, Vancouver, Canada, wurde die Methode der Messung der *dynamischen* Compliance und der Luftwegsresistance der Lunge etabliert (Abb. 16, 17). Im Gegensatz zu vielen anderen Methoden ist dies die einzige, welche eine Messung der Parameter der mechanischen Lungenfunktion erlaubt, den Ablauf des Atemzyklus nicht unterbricht, kontinuierliche Werte über

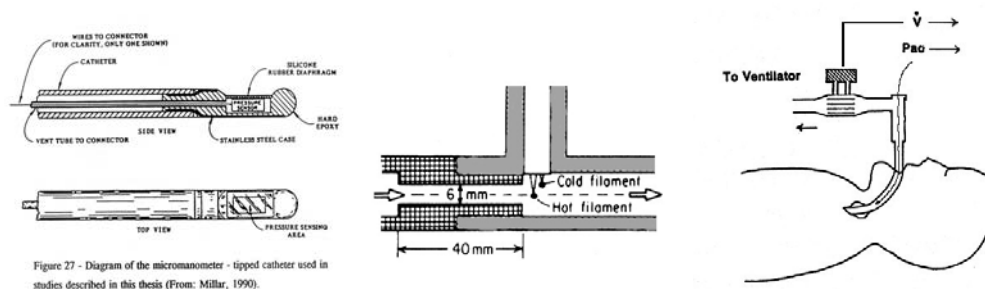


Abb. 16 Anaemometer und Drucksensor zur Messung der Lungenmechanik

(A) Ein Piezo-Kristall am Ende des Millarkatheters mißt den instantanen Druck in den Luftwegen. (B) mittels eines Anaemometers wird der Gasstrom in und aus dem Luftwegssystem gemessen. (C) Der Millarkatheter ist im Endotrachealtubus in unmittelbarer Nähe zur distalen Öffnung plaziert, ohne die Schleimhaut der Trachea zu berühren. Das Anaemometer ist zwischen Tubus und Y-Stück des Beatmungssystems plaziert.

mehrere Atemzyklen liefert und am beatmeten Patienten non-invasiv anwendbar ist (68, 69). Durch diese Eigenschaften, welche entscheidend waren zur Wahl der Methodik, erscheint jede Interferenz der Meßmethodik selbst mit dem Atemzyklus und den gleichzeitig zu messenden hämodynamischen Parametern der Lunge ausgeschlossen.

Folgende klinische Modelle zur Untersuchung der vaskulo-bronchialen Interaktionen wurden gewählt:

- a) Durch klinische Beobachtung ist aufgefallen, daß die klinische Pathophysiologie des pulmonalhypertensiven Rebound, welcher nach Beendigung einer NO-Therapie bei einzelnen Patienten entsteht, mit Desaturation, akuter PHT, systemischer Hypotension und ventilatorisch steifer Lunge der spontanen pulmonalhypertensiven Krise ähnelt. Die Rebound-PHT bietet sich daher als Modell der pulmonalhypertensiven Krise an: in diesem Modell soll der Einfluß von akut gesteigertem pulmonalvaskulären Widerstand auf die Lungenmechanik untersucht werden.
- b) Durch Blocken eines Vorhofseptumdefektes mittels Ballon beim Ausmessen ("seizing") der Größe des Defektes wird der atriale Links-Rechts-Shunt abrupt gestoppt und dadurch ein erhöhter Lungenblutfluß akut normalisiert. Durch Valvuloplastie einer Pulmonalstenose mittels Ballonkatheter wird der pulmonale Blutfluß abrupt und vollständig gestoppt. Von beiden Interventionen ist daher ein Effekt auf den Lungengefäßfüllungszustand und -druck zu erwarten. Die geschilderten Herzkatheterinterventionen bieten sich daher als Modell an, den Einfluß von Variationen des Lungenblutflusses und pulmonalarteriellen Druckes auf die Lungenmechanik zu untersuchen.

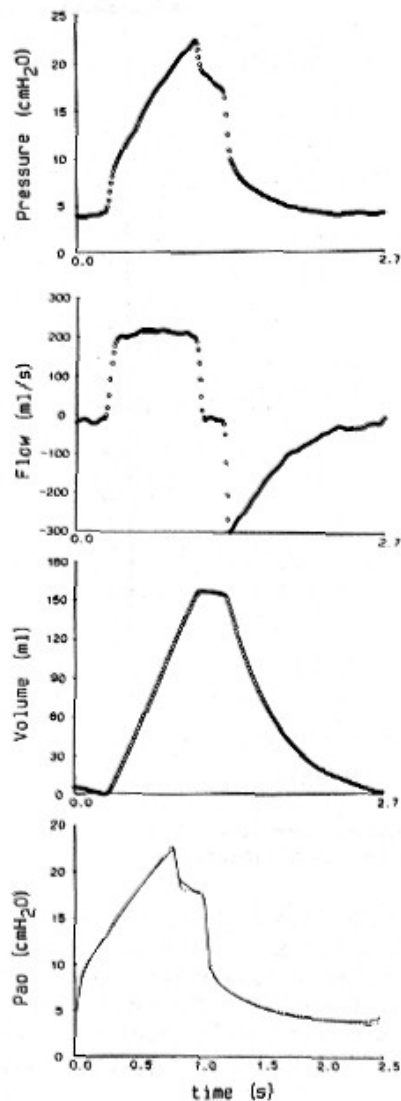


Abb. 17 Methodik der kontinuierlich gemessenen Lungenmechanik

Aus dem gemessenen Luftwegsdruck (1.Bild) und dem gemessenen Luftwegsfluß (2.Bild) wird mittels Integration des Flusses über die Zeit, d.h. dem Atemzugvolumen (3. Bild) mittels multipler linearer Regression (MLR) ein Atemzug mathematisch rekonstruiert und mit dem tatsächlich gemessenen zurückverglichen. Das Maß der Übereinstimmung von errechnetem zu gemessenem Luftwegsdruck ist der coefficient of determination (COD) (i.A. > 0.995). Auf diese Weise läßt sich unter zugrundelage eines single compartment model (SCM) der Lunge für jeden Atemzug die dynamische Compliance (C_{dyn}) und der Luftwegswiderstand (R_{aw}) berechnen. Aus: Lanteri CJ, et al. *Pediatr Pulmonol.* 1995;19:29-45.

4. VERÖFFENTLICHTE ARBEITEN

4.1. Inhalative pulmonalselektive Vasodilatoren

- 4.1.1. Schulze-Neick I., Uhlemann F., Nürnberg J., Bültmann M., Haas N., Dähnert I., Alexi-Meskishvili V., Opitz C., Pappert D., Rossaint R., Kleber F., Hetzer R., Lange P.E. : Aerosolisiertes Prostacyclin zur präoperativen Evaluation und postkardiochirurgischen Behandlung von Patienten mit pulmonaler Hypertension. *Z Kardiol* 86: 71-80, 1997.
- 4.1.2. Schulze-Neick I., Bültmann M., Werner H., Gamillscheg A., Vogel M., Rossaint R., Hetzer R., Lange P.E. : Right ventricular function in patients treated with inhaled nitric oxide after cardiac surgery. *Am J Cardiol* 80: 360-363, 1997

4.2. Biologie des erhöhten Lungengefäßwiderstandes

- 4.2.1. Schulze-Neick I, Daniel J Penny, MD; Michael L Rigby, MD; Cliff Morgan, MD; Andrea Kelleher, MD; Peter Collins, MD; Jia Li; Andrew Bush, MD; Elliot A Shinebourne, MD; and Andrew N Redington, MD L-arginine and substance P reverse the pulmonary endothelial dysfunction caused by congenital heart surgery. *Circulation*. 1999 Aug 17;100 (7):749-55.
- 4.2.2. Schulze-Neick I; Li J; Penny DP; and Redington AN. Pulmonary vascular resistance after cardiopulmonary bypass in infants: Impact on postoperative recovery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001; 121:1033-9
- 4.2.3. Schulze-Neick I; Li J; Reader JA; Shekerdemian LS; Redington AN; Penny DP. The endothelin antagonist BQ123 reduces pulmonary vascular resistance in infants after congenital heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002; 124: 435-41.

4.3. Vaskulo-bronchiale Interaktionen der pulmonalhypertensiven Krise

- 4.3.1. Schulze-Neick, H. Werner, D. J. Penny, V. Alexi-Meskishvili, and P. E. Lange. Acute ventilatory restriction in children after weaning of inhaled nitric oxide: relation to rebound pulmonary hypertension. *Intensive Care Medicine* 25:76-80, 1999.
- 4.3.2. Schulze-Neick I, Daniel J Penny, Michael L Rigby, Andrea Kellegher, and Andrew N Redington. Pulmonary vascular-bronchial interactions: Impact of variations in pulmonary blood flow on lung mechanics. *Heart*. 2000 Sep;84 (3):284-9

5. DISKUSSION

Die vorliegenden Arbeiten haben die Pathophysiologie der postoperativen PHT anhand der zellbiologischen Wege analysiert, die Physiologie von inhalativen Vasodilatoren für die Behandlung der postoperativen PHT gezeigt und ihre wichtigste Exazerbation in Form der pulmonalhypertensiven Krise von der respiratorisch-mechanischen Seite her untersucht.

5.1. Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse

1a. Im einzelnen haben wir in den oben angeführten Untersuchungen gezeigt, daß mit der Gabe von inhalativem Stickmonoxyd (NO) oder aerosolisiertem Prostacyclin (PGI₂) eine prä- und postoperative Senkung des Lungengefäßwiderstandes möglich ist.

1b. Die Effektivität pulmonalselektiver Vasodilatoren konnte bei der postoperativen PHT durch eine Verbesserung der postoperativen rechtsventrikulären Funktion und des Herzminutenvolumens demonstriert werden.

2a. Als pathophysiologische Genese für die postoperative PHT wurde eine postoperative Imbalance in der pulmonalen vasoregulatorischen Endothelfunktion herausgearbeitet. Während die vasodilatatorische Funktionsstörung im allgemeinen reversibel ist,

2b. liegt gleichzeitig auch eine zusätzliche, für die Erhöhung des Lungengefäßwiderstandes relevante, postoperative Aktivierung vasokonstriktorischer Substanzen wie Endothelin vor, welche durch entsprechende Antagonisten behandelt werden kann.

2c. Diese Funktionsstörungen des pulmonalen Endothels sind auch klinisch relevant. Sie äußern sich in einer verlängerten Notwendigkeit, das

Lungengefäßsystem durch mechanisch-ventilatorische Maßnahmen zu kontrollieren, dh. Tage der intensivmedizinischen Beatmung.

3a. Der die postoperative PHT komplizierende akute pulmonale Vasospasmus (pulmonalhypertensive Krise) wurde mit seinen akuten hämodynamischen und sich gleichzeitig ereignenden lungenmechanischen Veränderungen (vaskulo-bronchiale Interaktionen) analysiert.

3b. Die Existenz von vaskulo-bronchiale Interaktionen wurde durch die bei den interventionellen Herzkatheterbehandlungen beobachteten hämodynamischen und pulmonalmechanische Veränderungen bestätigt. Sie sind in ihrer Dimension beim präoperativen Patienten mit intakter pulmonalendothelialer Vasoregulation jedoch klein und verlaufen klinisch inapparent.

5.2. Diskussion der Ergebnisse und Ausblick

5.2.1. Applikation und Monitoring von pulmonalselektiven Vasodilatoren

Die o.a. Arbeiten haben die Applikation von pulmonalselektiven Vasodilatoren (inhalatives NO und aerosolisiertes PGI₂) sowohl am spontan atmenden wie auch maschinell beatmeten Patienten sowie das zur Überwachung der Effekte dieser neuartigen Applikationsweise notwendige Monitoring (pulmonalarterieller Druck, rechtsventrikuläre Funktion) erarbeitet.

Insbesondere war es durch den speziellen Aufwand der transösophagealen Echokardiographie, verbunden mit Herzzeitvolumenmessungen, möglich, diese Verbesserung auch bei "non-respondern" festzustellen, bei denen die Senkung des pulmonalarteriellen Druckes nicht signifikant war (70). Somit kann die Gabe von NO auch dann indiziert sein, wenn sich nicht anhand von Verbesserung der

Oxygenierung oder Senkung des pulmonalarteriellen Druckes eine Wirkung darzustellen scheint.

Die Therapie mit inhalativem NO, aerosolisiertem PGI₂ und anderen selektiven pulmonalen Vasodilatoren hat sich in der postkardiochirurgischen Intensivmedizin als rasch wirksamer Nachlastsenker für den rechten Ventrikel bewährt (Abb.18). Es wird zur Prophylaxe des Rechtsherzversagens nach LVAD-Implantation (75) und nach Herztransplantationen mit Erfolg eingesetzt (76-78) und ist nachgewiesenermaßen für die akute Behandlung und vor allem Prophylaxe der postoperativen PHT nach Korrektur eines AHF wirksam (79). Im Extremfall kann das Prinzip der pulmonalen selektiven Vasodilatation bei drohendem Rechtsherzversagen zur Reanimation verwendet werden, wie zB. die Instillation von PGI₂-Lösung intratracheal bei akuter pulmonalhypertensiver Krise bei primärer PHT zeigt (80). Dabei ist die rechtsventrikuläre Funktionsverbesserung nicht eine direkte pharmakologische Wirkung der angewendeten pulmonalselektiven Vasodilatoren, sondern physiologische Folge der Nachlastsenkung i.S. des Frank-Starling-Mechanismus (75).

Die Therapie mit inhalativem NO zur Behandlung von Zuständen, die auch mit PHT einhergehen, jedoch als Hauptproblem eine pulmonale Gasaustauschstörung vorweisen, hat ihre vielversprechenden Ansätze nicht wahren können und Morbidität und Mortalität nicht senken können; einzelne Reporte weisen der dieser Behandlung ein Öffnen intrapulmonaler Shunts (71, 72), eine Verschlechterung bei kardiogenem Lungenödem (73) und sogar ein Verschleppen der Diagnostik und adäquaten Therapie (dh. ECMO) zu (74). Als Grund hierfür wird eine „kosmetische“ Verbesserung der Parameter des klinischen Zustandes (V/Q-mismatch) und der Behandlung (Vernachlässigung des alveolären Recruitment durch Lockern der mechanischen Beatmung) genannt, ohne Beeinflussung der unterliegenden Pathologie (Inflammation), welche letztendlich den Krankheitsverlauf bestimmt.

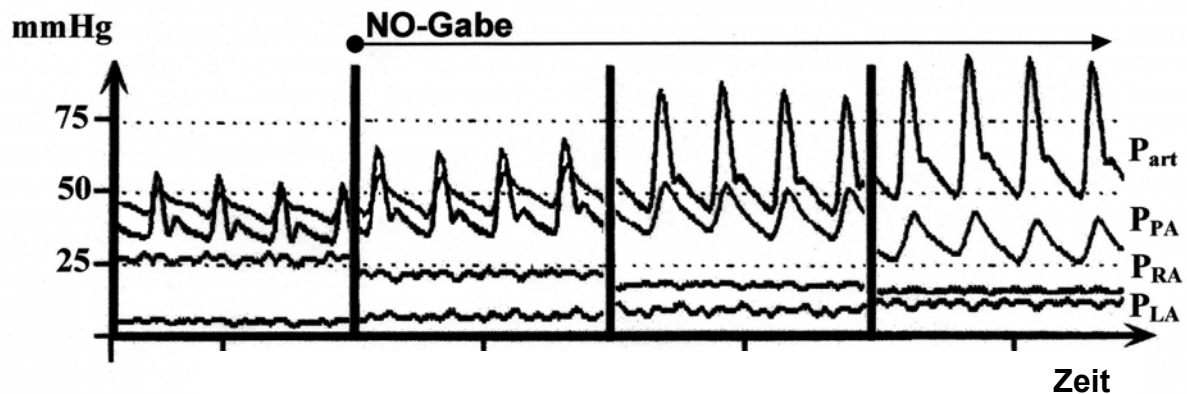


Abb. 18 Effekt von inhalativem NO in der pulmonalhypertensive Krise

Die inhalative Gabe von NO bewirkt eine Rechtsherzentlastung durch Senkung des pulmonalarteriellen Druckes (P_{PA}), mit konsekutiver Senkung des zentralvenösen Druckes (P_{RA}), mit Normalisierung des linksatrialen (P_{LA}) und systemarteriellen (P_{art}) Druckes.

Allerdings ist nicht nur das Ansprechen auf diese Therapie bei einigen Patienten nicht oder nicht ausreichend vorhanden, sondern auch das Beenden der Therapie bei einigen Patienten mit einem abrupten Wiederauftreten der pulmonalen Hypertension assoziiert (Rebound-PHT) (81-83). Für diese „Non-responder“ bzw. das nicht ausreichende Ansprechen auf NO-Therapie gibt es bisher keine systematischen Lösungsansätze. Daß dies durch anatomische Stenosen der Pulmonalarterie zustande kommt, ist sicherlich nur für einen ganz selektierten Teil der Patienten zutreffend (84). Bei Nichtansprechen auf NO-Therapie können mehrere palliative Lösungswege beschritten werden, nämlich eine Ausnutzung der unspezifischen pulmonalen Vasodilatationsmechanismen wie Hyperventilation und Hyperoxigenisation, sowie eine spezifische Verlängerung der Wirkung endogen produzierten NOs durch Hemmung von cGMP-abbauenden Phosphodiesterasen wie z.B. durch Dipyridamol.

Paradoxerweise ist durch Einführung der NO-Therapie an vielen Zentren das Bewußtsein und das notwendige Monitoring für postoperative PHT auf Standards angestiegen, die den notwendigen Einsatz der NO-Therapie durch vorherige Anwendung von Basistherapiestrategien wie optimierte Beatmung, Hyperoxigenation, Alkalisierung und adäquate Sedierung zur Ausnahme gemacht haben. Wenngleich die inhalative NO-Behandlung durch die Entwicklung einer Rebound-PHT bei Therapieende äußert genau indiziert einzusetzen sein wird, bleibt sie wahrscheinlich durch die kontinuierliche und fein dosierbare Gabe bei beatmeten Patienten auf der Intensivstation allen anderen aerosolisierbaren Vasodilatoren überlegen. Bei spontan atmenden, ambulanten Patienten mit PHT hingegen scheint sich das Therapieprinzip jedoch als diskontinuierliche Gabe inhalativer Prostanoiden wie z.B. Ilomedin (vor allem in Deutschland für die Behandlung der primären PHT) durchzusetzen und weiterzuentwickeln (85-88).

5.2.2. Biologie der PHT: die pulmonale endotheliale Dysfunktion

Pulmonale endotheliale Dysfunktion

Es wurde insgesamt demonstriert, daß die Ursache der postoperativen PHT sowohl auf eine reversible Unterproduktion von pulmonalem endotheliale NO zurückzuführen ist, als auch auf eine aktive pulmonale Vasokonstriktion durch zirkulierende Endotheline.

Durch das vergleichende Studiendesign der Analyse der vasokonstringierenden und vasodilatatorischen Faktoren konnten wir zeigen, daß die postoperative PHT nicht nur durch eine Störung in der Produktion vasodilatierender Faktoren (d.h. endogenem NO) verursacht wird, sondern auch durch vasokonstringierende Faktoren. Das Ergebnis der Arbeiten läßt überdies vermuten, daß dem Beitrag der zirkulierenden Endotheline ein bisher unterschätzter Faktor bei der postoperativen Erhöhung des PVR ist, und daß die Blockierung von

Endothelinrezeptoren ein wirksamer therapeutischer Ansatz zur Behandlung der postoperativen PHT sein wird.

Die klinische Bedeutung dieser Befunde ließ sich zeigen, indem nachgewiesen werden konnte, daß ein erhöhter Lungengefäßwiderstand, der trotz Optimierung der endogenen NO-Produktion persistiert, den postoperativen Verlauf kompliziert und eine längere maschinelle Beatmung erforderlich macht. Dieser Zusammenhang von PVR und Länge der mechanischen Beatmung ist denkbar durch die zur Kontrolle der postoperativen PHT und Vermeidung von pulmonalhypertensiven Krisen notwendige Hyperventilation, welche auf der Basis eines erhöhten, fixierten Lungengefäßwiderstandes sich verstärkt klinisch ausprägen.

Sowohl die Art dieser Analyse als auch die Ergebnisse selbst haben zu weiteren Lösungsansätzen geführt. Während es einerseits durch die intravenöse Gabe von L-Arginin möglich ist, auf kompetitive Weise die inhibitorischen Wirkungen von bei inflammatorischen Prozessen vermehrt gebildeten asymmetrischen Dimethylarginin (89) zu hemmen und dadurch eine vermehrte endogene NO-Wirkung zu erreichen, ist die Hemmung des Abbaus des second messenger des NOs, des cGMP, durch die Spezifität von Sildenafil, einem Phosphodiesterase Typ V-Inhibitor, eine effektive Methode, die biologische Verfügbarkeit der Effekte des endogenen NOs zu verlängern (8). Entsprechende Falldarstellungen und systematische Studien (9) konnten dies bestätigen.

Auch wenn durch diese und andere Studien das Management der postoperativen PHT spezifischer und sicherer geworden ist, hat die vorliegende Arbeit gezeigt, daß der postoperativ erhöhte Lungengefäßwiderstand nach wie vor ein wichtiges und die postoperative Morbidität beeinflussende Größe ist. Wie auch für die chronische PHT primärer und sekundärer Genese ist zu erwarten, daß sich zur Behandlung der postoperativen PHT multimodale Therapieformen, wie NO-

verstärkende, endothelinblockende und andere, neuere Therapieprinzipien (Kalium-Kanal-öffnende) herauskristallisieren. Dies ist insbesondere wichtig für postoperative Zirkulationen, wenn sie entscheidend von einem niedrigen Lungengefäßwiderstand abhängen, wie z.B. nach Herztransplantation, Glenn'scher Operation oder Operationen nach dem Fontan-Prinzip.

5.2.3. Lungenmechanischer Aspekt der postoperativen PHT

Diese Studien dokumentieren erstmalig sowohl die hämodynamischen als auch lungenmechanischen Ereignisse bei der pulmonalhypertensiven Krise und bestätigen den Zusammenhang zwischen Hämodynamik und Lungenmechanik bei Patienten im Herzkatheterlabor während interventioneller Veränderungen des pulmonalarteriellen Druckes und pulmonalen Blutflusses (Abb.19).

Ein Zusammenhang zwischen pulmonaler Hämodynamik und Lungenmechanik ist nicht neu, wurde bisher aber lediglich entweder als Einfluß einer maschinellen Beatmung auf die Nachlast des rechten Ventrikels beschrieben (Problematik des beatmeten ARDS- Patienten) oder im Zusammenhang mit einer reduzierten linksventrikulären Funktion (Problematik des kardialen Lungenödems).

Der Einfluß der mechanischen Ventilation auf die Lungenperfusion ist in einer Vielzahl von Studien beschrieben. Insbesondere bei Zirkulationen, die von einem optimierten Lungengefäßwiderstand abhängen, wie z.B. bei der Fontan-Zirkulation, gewährleistet ein bestimmter Luftwegsdruck optimale Perfusionsverhältnisse durch Vermeidung von Atelektasen einerseits und Überdehnungen andererseits. Jenseits dieses Optimums steigt der Lungengefäßwiderstand an (90). Manipulationen, die ein Abfallen des PVR und

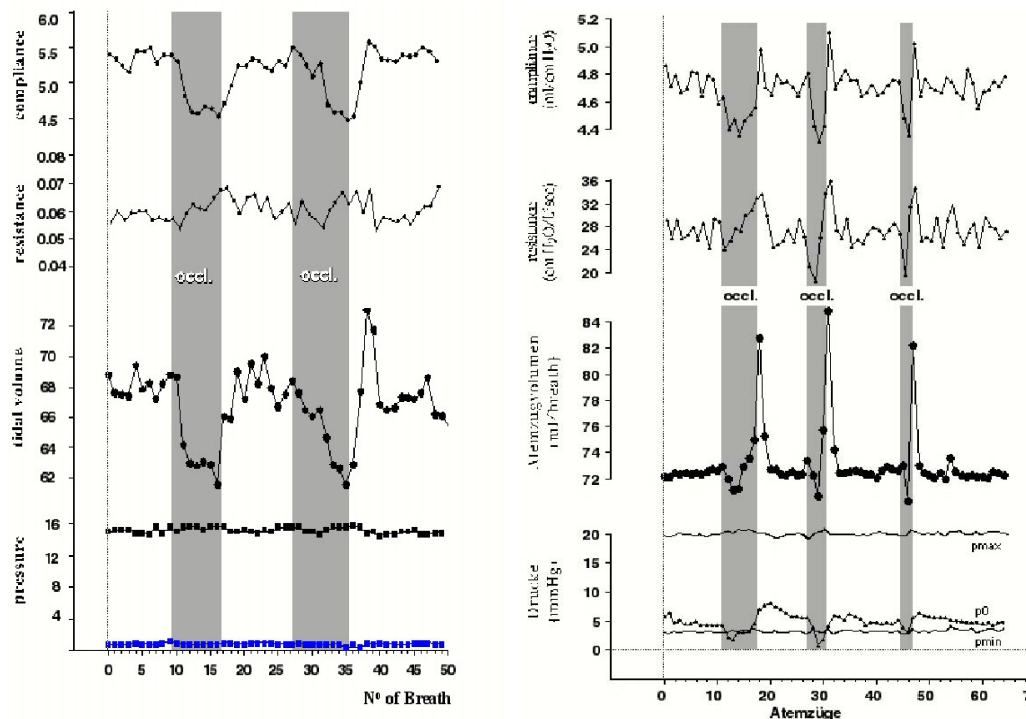


Abb. 19 Interventionell variierter pulmonaler Blutfluß und Lungenmechanik

Resultate der Normalisierung des pulmonalen Blutflusses (links) durch interatriales „sizing“ eines Vorhofseptumdefektes und akuten Reduktion des pulmonalen Blutflusses durch Pulmonalklappen-Ballonvalvuloplastie (rechts). Reproduzierbar wird die respiratorische Compliance während der Interventionen geändert.

damit der rechtsventrikulären Nachlast bei erhöhtem Atemwegsmitteldruck bewirken, schließen auch die Gabe von inhalativem NO ein (75, 76, 91, 92).

Die Veränderung der mechanischen Eigenschaften der Lunge bei Linksherzversagen wurde von v.Basch als „Lungenstarrheit“ beschrieben. In klassischen tierexperimentellen Arbeiten (93, 94) wurden die mechanischen Eigenschaften der Lunge in Abhängigkeit vom venösen Füllungszustand der Lunge untersucht und eine Abnahme der respiratorischen Compliance und

Zunahme des Luftwegwiderstandes, analog dem klinischen Erscheinungsbild, bestätigt.

Die hier angeführten Arbeiten haben jedoch das umgekehrte Problem untersucht, nämlich die Wirkung des Zustandes des *arteriellen* Lungengefäßsystems auf die Lungenmechanik. Untersuchungen dieser Art müssen differenzieren zwischen den lungenmechanischen Veränderungen, die einerseits durch Änderungen des *Lungenblutflusses*, und andererseits durch Änderungen des arteriellen Lungengefäß*druckes* erzeugt werden. Während klinisch (z.B. bei Vorhofseptumdefekten (95)) oder experimentell (z.B. bei durch eine separate der Lunge vorgeschaltete Pumpe (93)) ein hoher Lungenblutfluß *keine* Wirkung auf die Lungenmechanik hat, ist nach experimenteller Exsanguination der Lungen (dh. bei Gefäßkollaps durch Druckverlust) die Lungencompliance erhöht (96). Dies entspricht den Resultaten der vorgestellten Arbeiten, insofern als daß die Normalisierung des pulmonalen Blutflusses bei den interventionellen Vorhofseptumverschlüssen wenig, die Unterbrechung des pulmonalen Blutflusses bei Pulmonalklappendilatation mit konsekutivem kompletten Sistieren des Blutflusses jedoch deutliche Auswirkungen auf die Mechanik der Lunge zeigte.

Es ist also festzustellen, daß eine (wahrscheinlich physikalische) Übertragung des pulmonalen intravaskulären Füllungszustandes auf die mechanischen Eigenschaften der Lunge zustande kommen kann. Eine mechanische Übertragung vaskulärer Phänomene ist ebenfalls eine wichtige und entscheidende Komponente der pulmonalhypertensiven Krise.

Die bei den interventionellen Herzkathetermaßnahmen demonstrierten vaskulo-bronchialen Interaktionen existieren, wenn auch minimal und subklinisch, im präoperativen Patienten. Die postoperativ demonstrierten Interaktionen, ausgelöst durch NO-Entzug, sind in ihrer Ursache wahrscheinlich auch anderer

Genese (nämlich nicht rein physikalisch durch Veränderungen des Blutstroms, sondern mit Beeinflussung des arteriellen Lungengefäßdruckes und Zustandes der glatten Gefäßmuskulatur), weisen aber auf eine ähnlich geartete Transmission des Zustandes der Lungengefäßsystems auf die Lungenmechanik hin. Daß hierbei auch lokale Transmitter eine Rolle spielen können, wie z.b. Histamin oder andere Vasokonstriktoren, erscheint wahrscheinlich und wird durch den vermehrten Nachweis von PNEC-Zellen bei Kindern mit präoperativer PHT nahegelegt (97). Gleichzeitig existieren eine Vielzahl von Sepsismodellen, bei denen eine Infusion von E.coli-Toxin oder TNFa simultan sowohl eine PHT als auch eine Verschlechterung der Lungenmechanik bewirkten (98, 99). Ähnliche Veränderungen sind durch die bei der Herzlungenmaschinenoperation entstehenden inflammatorischen und vasokonstriktiven Faktoren vorstellbar und sind ansatzweise nachgewiesen.

Die angeführten Arbeiten analysieren erstmalig die komplexen vaskulobronchialen Interaktionen, wie sie sich bei prä- und postoperativen Kindern aufgrund verschiedener Stimuli ereignen. Daß sich diese Mechanismen auch bei Patienten ereignen, welche eine Palliation ihres Herzfehlers nach dem Fontan-Prinzip erhalten haben oder welche herztransplantiert wurden und deren Kreislauf in ähnlich kritischer Weise von dem Lungengefäßwiderstand und den ihn beeinflussenden Faktoren abhängt, läßt sich indirekt aus der Tatsache folgern, daß diese Patienten sehr sensibel mit einem Anstieg des Herzzeitvolumens auf Maßnahmen reagieren, die den Lungengefäßwiderstand oder die Lungenmechanik beeinflussen, wie bei der inhalativen NO-Behandlung (100) oder Negativdruckbeatmung (66).

Durch die Darstellung und Erkenntnis der unmittelbaren Zusammenhänge zwischen pulmonalvaskulärem Status und Lungenmechanik wird es möglich, das Management von Kindern mit postoperativer PHT und der Gefahr von Exazerbation einer postoperativen PHT zu reduzieren. Hierzu gehören nach den oben angegebenen Untersuchungen die Wahrung eines stabilen

intrapulmonalarteriellen Druck- und Volumenzustandes, ein Vermeiden potentieller pulmonaler Vasokonstriktion durch alkalotische Hyperoxigenisation mit Gewährleistung einer konstanten CO₂-Elimination, welche nicht von der Lungencompliance abhängig ist, sowie grundsätzliche zusätzliche Sedierungen vor endotrachealer Absaugung zur Vermeidung einer abrupten Bronchiokonstriktion (101). Dieses Vorgehen repräsentiert ein Intensiv-Management, welches solche vaskulo-bronchialen Interaktionen bei Kindern nach Operation am offenen Herzen miteinbezieht.

6. LITERATUR

1. Schulze-Neick I, Uhlemann F, Nürnberg JH, Bültmann M, Haas NA, Dähnert I, et al. Aerosolisiertes Prostazyklin zur präoperativen Evaluation und postkardiochirurgischen Behandlung von Patienten mit pulmonaler Hypertension. *Z Kardiologie* 1997;86 (2):71-80.
2. Schulze-Neick I, Bültmann M, Werner H, Gamillscheg A, Vogel M, Berger F, et al. Right ventricular function in patients treated with inhaled nitric oxide after cardiac surgery for congenital heart disease in newborns and children. *Am J Cardiol* 1997;80 (3):360-3.
3. Schulze-Neick I, Penny DJ, Rigby ML, Morgan C, Kelleher A, Collins P, et al. L-arginine and substance P reverse the pulmonary endothelial dysfunction caused by congenital heart surgery. *Circulation* 1999;100 (7):749-55.
4. Schulze-Neick I, Li J, Penny DJ, Redington AN. Pulmonary vascular resistance after cardiopulmonary bypass in infants: effect on postoperative recovery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121 (6):1033-9.
5. Schulze-Neick I, Li J, Reader J, Shekerdemian L, Redington A, Penny D. The Endothelin Antagonist BQ123 Reduces Pulmonary Vascular Resistance in Infants after Congenital Heart Surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; angenommen.
6. Schulze-Neick I, Werner H, Penny DJ, Alexi-Meskishvili V, Lange PE. Acute ventilatory restriction in children after weaning off inhaled nitric oxide: relation to rebound pulmonary hypertension. *Intensive Care Med* 1999;25 (1):76-80.
7. Schulze-Neick I, Penny DJ, Derrick GP, Dhillon R, Rigby ML, Kelleher A, et al. Pulmonary vascular-bronchial interactions: acute reduction in pulmonary blood flow alters lung mechanics. *Heart* 2000;84 (3):284-9.

8. Abrams D, Schulze-Neick I, Magee AG. Sildenafil as a selective pulmonary vasodilator in childhood primary pulmonary hypertension. *Heart* 2000;84 (2):E4.
9. Schulze-Neick I, Li J, Petros A, Redington A. Intravenous Sildenafil (Viagra(r)) and Pulmonary Vascular Resistance in Children with Congenital Heart Disease. *Eur Heart J* 2001;22(Suppl):76.
10. Talner CN. Report of the New England Regional Infant Cardiac Program, by Donald C. Fyler, MD, Pediatrics, 1980;65(suppl):375-461. *Pediatrics* 1998;102 (1 Pt 2):258-9.
11. Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ, Brenner JJ, Neill CA, Perry LW, et al. Congenital heart disease: prevalence at livebirth. The Baltimore-Washington Infant Study. *Am J Epidemiol* 1985;121 (1):31-6.
12. MMWR. Trends in infant mortality attributable to birth defects--United States, 1980-1995. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998;47 (37):773-8.
13. Rich S. Executive summary from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension. In: Rich S, editor. *World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension*; 1998 September 6-10, 1988; Evian, France: WHO; 1998.
14. Rabinovitch M, Bothwell T, Hayakawa BN, Williams WG, Trusler GA, Rowe RD, et al. Pulmonary artery endothelial abnormalities in patients with congenital heart defects and pulmonary hypertension. A correlation of light with scanning electron microscopy and transmission electron microscopy. *Lab Invest* 1986;55 (6):632-53.
15. Christman B, McPherson C, Newman J, King G, Bernard G, Groves B, et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *NEJM* 1992;327 (2):70-5.
16. Adatia I, Barrow S, Stratton P, Miall-Allen V, Ritter J, Haworth S. Thromboxane A2 and prostacyclin biosynthesis in children and adolescents with pulmonary vascular disease. *Circulation* 1993;88(part I):2117-2122.

17. Yeager SB, Freed MD, Keane JF, Norwood WI, Castaneda AR. Primary surgical closure of ventricular septal defect in the first year of life: results in 128 infants. *J Am Coll Cardiol* 1984;3 (5):1269-76.
18. Wagenvoort CA. Pathology of the pulmonary vasculature. Correlation with clinical and haemodynamic data. *Schweiz Med Wochenschr* 1985;115 (39):1319-22.
19. Heath D, Edwards JE. The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease. *Circulation* 1958;18 (10):533-547.
20. Vogel M, Berger F, Kramer A, Alexi-Meshkishvili V, Lange P. Incidence of secondary pulmonary hypertension in adults with atrial septal or sinus venosus defects. *Heart* 1999;82 (1):30-3.
21. Haworth S. Pulmonary vascular disease in secundum atrial septal defect in childhood. *Am J Cardiol* 1983;51 (2):265-72.
22. Cherian G, Uthaman C, Durairaj M, Sukumar I, Krishnaswami S, Jairaj P, et al. Pulmonary hypertension in isolated secundum atrial septal defect: high frequency in young patients. *Am Heart J* 1983;105 (6):952-7.
23. Bull C, Deanfield J, de Leval M, Stark J, Taylor J, Macartney F. Correction of isolated secundum atrial septal defect in infancy. *Arch Dis Child* 1981;56 (10):784-6.
24. Haworth S, Sauer U, Buhlmeyer K, Reid L. Development of the pulmonary circulation in ventricular septal defect: a quantitative structural study. *Am J Cardiol* 1977;40 (5):781-8.
25. Newfeld E, Paul M, Muster A, Idriss F. Pulmonary vascular disease in complete transposition of the great arteries: a study of 200 patients. *Am J Cardiol* 1974;34 (1):75-82.
26. Collins-Nakai RL, Rosenthal A, Castaneda AR, Bernhard WF, Nadas AS. Congenital mitral stenosis. A review of 20 years' experience. *Circulation* 1977;56 (6):1039-47.

27. Hammon JW, Jr., Bender HW, Jr., Graham TP, Jr., Boucek RJ, Jr., Smith CW, Erath HG, Jr. Total anomalous pulmonary venous connection in infancy. Ten years' experience including studies of postoperative ventricular function. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980;80 (4):544-51.
28. Friedli B, Kidd BS, Mustard WT, Keith JD. Ventricular septal defect with increased pulmonary vascular resistance. Late results of surgical closure. *Am J Cardiol* 1974;33 (3):403-9.
29. Hallidie-Smith KA, Wilson RS, Hart A, Zeidifard E. Functional status of patients with large ventricular septal defect and pulmonary vascular disease 6 to 16 years after surgical closure of their defect in childhood. *Br Heart J* 1977;39 (10):1093-101.
30. Mattila S, Merikallio E, Tala P. ASD in patients over 40 years of age. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1979;13 (1):21-4.
31. Murphy J, Gersh B, McGoon M, Mair D, Porter C, Ilstrup D, et al. Long-term outcome after surgical repair of isolated atrial septal defect. Follow-up at 27 to 32 years. *N Engl J Med* 1990;323 (24):1645-50.
32. Vongpatanasin W, Brickner M, Hillis L, RA L. The Eisenmenger syndrome in adults. *Ann Intern Med* 1998;128 (9):745-55.
33. Olley P. Congenital heart disease: six decades of progress. *Semin Pediatr Neurol* 1999;6 (1):3-11.
34. Lillehei CW, Anderson RC, Wang Y. Clinical and hemodynamic changes after closure of ventricular septal defects. *Jama* 1968;205 (12):822-7.
35. Kouchoukos NT, Blackstone EH, Kirklin JW. Surgical implications of pulmonary hypertension in congenital heart disease. *Adv Cardiol* 1978;22:225-31.
36. Braunlin EA, Moller JH, Patton C, Lucas RV, Jr., Lillehei CW, Edwards JE. Predictive value of lung biopsy in ventricular septal defect: long-term follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1986;8 (5):1113-8.

37. Haworth SG, Radley-Smith R, Yacoub M. Lung biopsy findings in transposition of the great arteries with ventricular septal defect: potentially reversible pulmonary vascular disease is not always synonymous with operability. *J Am Coll Cardiol* 1987;9 (2):327-33.
38. Wilson NJ, Seear MD, Taylor GP, LeBlanc JG, Sandor GG. The clinical value and risks of lung biopsy in children with congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;99 (3):460-8.
39. Seear M, Wensley D, Werner H. Comparison of three methods for measuring respiratory mechanics in ventilated children. *Pediatr Pulmonol* 1991;10 (4):291-5.
40. Vogel JH, Grover RF, Jamieson G, Blount SG, Jr. Long-term physiologic observations in patients with ventricular septal defect and increased pulmonary vascular resistance (with 2 color plates). *Adv Cardiol* 1974;11 (00):108-22.
41. Lock JE, Einzig S, Bass JL, Moller JH. The pulmonary vascular response to oxygen and its influence on operative results in children with ventricular septal defect. *Pediatr Cardiol* 1982;3 (1):41-6.
42. Bush A, Busst C, Booth K, Knight WB, Shinebourne EA. Does prostacyclin enhance the selective pulmonary vasodilator effect of oxygen in children with congenital heart disease? *Circulation* 1986;74 (1):135-44.
43. Heath D, Edwards J. The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease. *Circulation* 1958;18 (533-47).
44. Celermajer DS, Cullen S, Deanfield JE. Impairment of endothelium-dependent pulmonary artery relaxation in children with congenital heart disease and abnormal pulmonary hemodynamics. *Circulation* 1993;87 (2):440-6.
45. Nyhan D, Redmond J, Gillinov A, Nishiwaki K, Murray P. Prolonged pulmonary vascular hyperreactivity in conscious dogs after cardiopulmonary bypass. *J Appl Physiol* 1994;77 (4):1584-1590.

46. Dupuis J, Stewart DJ, Cernacek P, Gosselin G. Human pulmonary circulation is an important site for both clearance and production of endothelin-1. *Circulation* 1996;94 (7):1578-84.
47. Ishikawa S, Miyauchi T, Sakai S, Ushinohama H, Sagawa K, Fusazaki N, et al. Elevated levels of plasma endothelin-1 in young patients with pulmonary hypertension caused by congenital heart disease are decreased after successful surgical repair. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110 (1):271-3.
48. Yoshibayashi M, Nishioka K, Nakao K, Saito Y, Matsumura M, Ueda T, et al. Plasma endothelin concentrations in patients with pulmonary hypertension associated with congenital heart defects. Evidence for increased production of endothelin in pulmonary circulation. *Circulation* 1991;84 (6):2280-5.
49. Komai H, Adatia IT, Elliott MJ, de Leval MR, Haworth SG. Increased plasma levels of endothelin-1 after cardiopulmonary bypass in patients with pulmonary hypertension and congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106 (3):473-8.
50. Petrossian E, Parry AJ, Reddy VM, Akkersdijk GP, McMullan DM, Thompson L, et al. Endothelin receptor blockade prevents the rise in pulmonary vascular resistance after cardiopulmonary bypass in lambs with increased pulmonary blood flow. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117 (2):314-23.
51. Bando K, Turrentine M, Sharp M, Sekine Y, Aufiero T, Sun K, et al. Pulmonary hypertension after operations for congenital heart disease: analysis of risk factors and management. *J THrac Cardiovasc Surg* 1996;112:1600-9.
52. Drummond WH, Gregory GA, Heymann MA, Phibbs RA. The independent effects of hyperventilation, tolazoline, and dopamine on infants with persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr* 1981;98 (4):603-11.

53. Ward RM, Daniel CH, Kendig JW, Wood MA. Oliguria and tolazoline pharmacokinetics in the newborn. *Pediatrics* 1986;77 (3):307-15.
54. Bush A, Busst C, Knight WB, Shinebourne EA. Comparison of the haemodynamic effects of epoprostenol (prostacyclin) and tolazolin. *Br Heart J* 1988;60:141-8.
55. Brook MM, Fineman JR, Bolinger AM, Wong AF, Heymann MA, Soifer SJ. Use of ATP-MgCl₂ in the evaluation and treatment of children with pulmonary hypertension secondary to congenital heart defects. *Circulation* 1994;90 (3):1287-93.
56. Fineman JR, Crowley MR, Soifer SJ. Selective pulmonary vasodilation with ATP-MgCl₂ during pulmonary hypertension in lambs. *J Appl Physiol* 1990;69 (5):1836-42.
57. Frostell C, Fratacci M-D, Wain JC, Jones R, Zapol WM. Inhaled nitric oxide: A selective pulmonary vasodilator reversing hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Circulation* 1991;83:2038-2047.
58. Gerlach H, Rossaint R, Pappert D, Falke K. Time-course and dose-response of nitric oxide inhalation for systemic oxygenation and pulmonary hypertension patients with adult respiratory distress syndrome. *Eur J Clin Invest* 1993;23:499-502.
59. Rossaint R, Falke KJ, Lopez F, Slama K, Pison U, Zapol WM. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1993;238:399-405.
60. Booke M, Bradford D, Hinder F, Harper D, Brauchle R, Traber L, et al. Effects of inhaled nitric oxide and nebulized prostacyclin on hypoxic pulmonary vasoconstriction in anesthetized sheep. *Crit Care J* 1996;24:1841-48.
61. Habler E, Kleen M, Takenaka S, Leiderer R, Pusch R, Welte M, et al. Eight Hour's inhalation of prostacyclin aerosol in healthy lambs causes no signs of respiratory-tract tissue damage. *Intensive Care Med* 1995;21(Suppl 1):S52.

62. Pappert D, Busch T, Gerlach H, Lewandowski K, Radermacher P, Rossaint R. Aerosolized prostacyclin versus inhaled nitric oxide in children with severe acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 1995;82:1507-11.
63. Santak B, Schreiber M, Kühn P, Lang D, Radermacher P. Prostacyclin Aerosol in an Infant with Pulmonary Hypertension. *Eur J Ped* 1995;in press.
64. Walmrath D, Schneider T, Pilch J, Grimminger F, Seeger W. Aerosolised prostacyclin in adult respiratory distress syndrome. *Lancet* 1993;342(Oct 16):961-962.
65. Davies N, Denison D. The measurement of metabolic gas exchange by mass spectrometry alone. *Respir Physiol* 1979;36:261-7.
66. Shekerdemian L, Shore D, Lincoln C, Bush A, Redington A. Negative-pressure ventilation improves cardiac output after right heart surgery. *Circulation* 1996;94(suppl II):II-49-II-55.
67. Fick A. Über die Messung des Blutquantums in den Herzventrikeln. *SB-Phys-Med Ges* 1870;Juli 9.
68. Seear M, Wensley D, Werner H. Comparison of three methods for measuring respiratory mechanics in ventilated children. *Pediatr Pulmonol* 1991;10:291-95.
69. Lanteri CJ, Kano S, Nicolai T, Sly PD. Measurement of dynamic respiratory mechanics in neonatal and pediatric intensive care: The multiple linear regression technique. *Pediatr Pulmonol* 1995;19:29-45.
70. Rossaint R, Kaisers U, Schulze-Neick I. Effect of Nitric Oxide on Right Ventricular Function. In: Pinski M, Dhainaut J, Artigas A, editors. *The pulmonary circulation: Moving from passive to active control*. London Philadelphia Toronto: Saunders; 1996. p. 147-156.
71. Mehta S, Short K, Schwartz D, Nelson D, Levy M, Hill NS, et al. A controlled trial of inhaled nitric oxide in patients with the acute respiratory

- distress syndrome (ARDS) [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:A591.
72. Dellinger RP, Zimmermann JL, Hyers TM, Taylor RW, Straube RL, Harber DL, et al. Inhaled nitric oxide in ARDS; preliminary results of a multicenter clinical trial [abstract]. *Cri care Med* 1996;24(Suppl):A29.
 73. Barberà JA, Roger N, Roca J, Rovira I, Higenbottam T, Rodriguez-Roisin R. Worsening of pulmonary gas exchange with nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996;347:436-440.
 74. The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. Inhaled nitric oxide in full-term and nearly full-term infants with hypoxic respiratory failure. *New Engl J Med* 1997;336:597-604.
 75. Wagner F, Dandel M, Gunther G, Loebe M, Schulze-Neick I, Laucke U, et al. Nitric oxide inhalation in the treatment of right ventricular dysfunction following left ventricular assist device implantation. *Circulation* 1997;96 (9 Suppl):II-291-6.
 76. Girard C, Durand PG, Vedrinne C, Pannetier JC, Falke K, Adnot S. Inhaled nitric oxide for right ventricular failure after heart transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anaesth* 1993;7:481-485.
 77. Kieler-Jensen N, Ricksten S, Stenqvist O, Bergh C, Lindelov B, Wennmalm A, et al. Inhaled nitric oxide in the evaluation of heart transplantation candidates with elevated pulmonary vascular resistance. *J Heart Lung Transplant* 1994;13:366-75.
 78. Lindberg L, Sjöberg T, Ingemansson R, Steen S. Inhalation of nitric oxide after lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1996;61:956-962.
 79. Miller OI, Tang SF, Keech A, Pigott NB, Beller E, Celermajer DS. Inhaled nitric oxide and prevention of pulmonary hypertension after congenital heart surgery: a randomised double-blind study. *Lancet* 2000;356 (9240):1464-9.

80. Haas NA, Schulze-Neick I, Lange PE. Intratracheal prostacyclin for resuscitation in primary pulmonary hypertension. *Lancet* 1995;346 (8975):643.
81. Miller OI, Tang SF, Keech A, Celermajer DS. Rebound pulmonary hypertension on withdrawal from inhaled nitric oxide. *Lancet* 1995;346[letter]:51-52.
82. Petros AJ. Down-regulation of endogenous nitric oxide production after prolonged administration. *Lancet* 1994;344:191.
83. Atz AM, Adatia I, Wessel DL. Rebound pulmonary hypertension after inhalation of nitric oxide. *Ann Thorac Surg* 1996;62:1759-1764.
84. Beghetti M, Habre W, Friedli B, Berner M. Continuous low dose inhaled nitric oxide for treatment of severe pulmonary hypertension after cardiac surgery in paediatric patients. *Br Heart J* 1995;73:65-68.
85. Olschewski H, Ghofrani HA, Walrath D, Schermuly R, Temmesfeld-Wollbruck B, Grimminger F, et al. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160 (2):600-7.
86. Petkov V, Ziesche R, Mosgoeller W, Schenk P, Vonbank K, Stiebellehner L, et al. Aerosolised iloprost improves pulmonary haemodynamics in patients with primary pulmonary hypertension receiving continuous epoprostenol treatment. *Thorax* 2001;56 (9):734-6.
87. Hoeper MM, Olschewski H, Ghofrani HA, Wilkens H, Winkler J, Borst MM, et al. A comparison of the acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in primary pulmonary hypertension. German PPH study group. *J Am Coll Cardiol* 2000;35 (1):176-82.
88. Higenbottam T, Siddons T. Trials of inhaled iloprost and other new vasodilating prostaglandins. *Eur Respir J* 2001;17 (1):6-7.
89. Gorenflo M, Zheng C, Werle E, Fiehn W, Ulmer HE. Plasma levels of asymmetrical dimethyl-L-arginine in patients with congenital heart

- disease and pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001;37 (4):489-92.
90. Williams DB, Kiernan PD, Metke MP, Marsh HM, Danielson GK. Hemodynamic response to positive end-expiratory pressure following right atrium-pulmonary artery bypass (Fontan procedure). *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984;87 (6):856-61.
 91. Fiebre L, Brunet F, Dhainaut JF, Monchi M, Belghith M, Dinh-Xuan AT. Effect of inhaled nitric oxide on right ventricular function in adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1414-1419.
 92. Rossaint R, Slama K, Steudel W, Gerlach H, Pappert D, Veit S, et al. Effects of inhaled nitric oxide on right ventricular function in severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1995;21:197-203.
 93. Borst HG, Berlund E, Whittenberger JL, Mead J, McGregor M, Collier C. The effect of pulmonary vascular pressures on the mechanical properties of the lungs of anesthetized dogs. *J Clin Invest* 1957;36:1708-14.
 94. Wildhaber JH, Uhlig T, Sly PD. Partitioning of alterations in pulmonary mechanics due to vascular engorgement in piglets. *Pediatr Pulmonol* 1998;25 (1):45-51.
 95. Griffin A, Ferrara J, Lax J, Cassels D. Pulmonary compliance: and index of cardiovascular status in infancy. *Am J Dis Child* 1972;123:89.
 96. Colebatch H, Berend N, Maccioni F. Effect of the chest wall and blood volume on pulmonary distensibility. *J Appl Physiol* 1992;72 (1):186-93.
 97. Schindler MB, Bohn DJ, Bryan AC, Cutz E, Rabinovitch M. Increased respiratory system resistance and bronchial smooth muscle hypertrophy in children with acute postoperative pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152 (4 Pt 1):1347-52.

98. Snapper J, Hutchison A, Ogletree M, Brigham K. Effects of cyclooxygenase inhibitors on the alterations in lung mechanics caused by endotoxemia in the unanesthetized sheep. *J Clin Invest* 1991;72:63-76.
99. Wheeler A, Jesmok G, Brigham K. Tumor necrosis factor's effects on lung mechanics, gas exchange, and airway reactivity in sheep. *J Appl Physiol* 1990;68 (6):2542-9.
100. Gamillscheg A, Zobel G, Urlesberger B, Berger J, Dacar D, Stein JJ, et al. Inhaled nitric oxide in patients with critical pulmonary perfusion after Fontan-type procedures and bidirectional Glenn anastomosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113 (3):435-42.
101. Hickey PR, Hansen DD, Wessel DL, Lang P, Jonas RA, Elixson EM. Blunting of stress responses in the pulmonary circulation of infants by fentanyl. *Anesth Analg* 1985;64 (12):1137-42.

7. DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt meinem Chef, Herrn Professor Dr. P.E. Lange. Ihm möchte ich sehr für die Unterstützung danken, die es mir ermöglicht hat, neben der klinischen Arbeit in seiner Abteilung auch wissenschaftlich zu arbeiten und einen Forschungsaufenthalt von dreieinhalb Jahren in London durchzuführen.

Zu Dank verpflichtet bin ich Prof. Dr. G. Hausdorf für die Betrauung mit dem Aufbau des inhalatorischen NO's auf der Intensivstation, sowie Prof. Dr. H. Werner für die Einführung in die Methodik der dynamischen Lungenfunktionsmessung beim beatmeten Patienten.

Herrn Professor Dr. K. Falke und seinem ehemaligen Oberarzt, jetzt Prof. Dr. R. Rossaint in Aachen und Herrn Thilo Busch bin ich sehr verbunden für die unbürokratische Hilfe durch Rat und instrumenteller Unterstützung bei Aufbau und Durchführung der Projekte. Den Doktoranden Ira Austenat, Moritz Bültmann und Wigand Richter danke ich für ihre Arbeit.

Professor A.N. Redington aus London, nunmehr in Toronto, Hospital for Sick Children und seiner Arbeitsgruppe bin ich zu Dank verpflichtet für die Einführung in Forschungsmethoden und wissenschaftliche Arbeitsweisen, die einen wesentlichen Bestandteil der vorgelegten Arbeit ausmachen.

Ganz besonders bedanke ich mich bei den Schwestern und Pflegern des Herzkatheterlabors und der Kinderintensivstation und meinen Kollegen der Abteilung Kinderkardiologie des Deutschen Herzzentrum Berlin, ohne deren motivierende Unterstützung diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

Nicht zuletzt gilt mein Dank meiner Familie, insbesondere meiner Mutter und meinem Sohn Julian, die mich stets bei meiner Arbeit unterstützt haben.